

# Цитогенетические нарушения у больных раком легкого: феномен *rogue cells* в клетках крови

Баканова М.Л.<sup>1</sup>, Минина В.И.<sup>1,2</sup>, Тимофеева А.А.<sup>1</sup>, Головина Т.А.<sup>1,2</sup>, Савченко Я.А.<sup>1</sup>, Рыжкова А.В.<sup>1</sup>, Титов Р.А.<sup>1</sup>, Асанов М.А.<sup>1,2</sup>, Титов В.А.<sup>3</sup>, Вафин И.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», mari-bakano@ya.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

<sup>3</sup> ГБУЗ Кемеровской области Областной клинический онкологический диспансер

<sup>4</sup> ГКУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной центр крови»

Обследовано 890 жителей Кемеровской области: 440 больных раком легкого (РЛ), первично поступивших на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер (до забора крови для цитогенетического исследования больные не получали химиотерапевтического или радиологического лечения) и 450 жителей той же местности без онкологических заболеваний (доноры Кемеровской областной станции переливания крови близкого возраста, которые к моменту сбора материала не имели хронических заболеваний, не принимали лекарственных препаратов, в течение 3-х месяцев до начала исследования не подвергались рентгенологическим обследованиям). Все обследованные подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Целью данного исследования стал анализ уровня хромосомных aberrаций в нетрансформированных соматических клетках (лимфоцитах крови) у больных раком легкого. Материалом для исследования послужила периферическая кровь, забиравшаяся из локтевой вены в асептических условиях. Культивирование лимфоцитов крови для получения препаратов хромосом осуществляли по стандартному полумикрометоду. Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов непараметрической статистики, реализованных в программе «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Установлено, что частота хромосомных aberrаций в клетках крови у больных РЛ в Кемеровской области ( $3,02 \pm 1,95\%$ ) превышала опубликованные ранее данные литературы для таких пациентов и была статистически значимо выше, чем у здоровых жителей той же местности ( $2,05 \pm 1,83\%$ ;  $U_{M-W} = 68077,00$ ,  $p = 0,000001$ ; с коррекцией на конфаундеры:  $p_{adj} = 0,004$ ). У 8 больных РЛ были зарегистрированы *rogue cells* (клетки со множественными перестройками обменного типа), тогда как в группе здоровых жителей той же местности таких клеток выявлено не было. У пациентов с *rogue cells* по сравнению с больными РЛ, не имеющими таких повреждений хромосом, была повышена частота метафаз с единичными aberrациями хромосом ( $3,74 \pm 1,24$ ; Me: 3,40 против  $3,00 \pm 1,96$ ; Me: 3,00) и aberrациями хромосомного типа ( $1,58 \pm 0,89$ ; Me: 1,65 против  $0,97 \pm 1,39$ ; Me: 0,50;  $p = 0,013627$ ).

**Ключевые слова:** рак легкого; хромосомные aberrации; *rogue cells*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ: 16-15-00034 «Разработка тест-системы для доклинической диагностики онкологических рисков у рабочих предприятий угольного цикла»

## Cytogenetic damage in blood cells of lung cancer patients: *rogue cell* phenomenon

Bakanova M.L.<sup>1</sup>, Minina V.I.<sup>1,2</sup>, Timofeva A.A.<sup>1</sup>, Golovina T.A.<sup>1,2</sup>, Savchenko Ya.A.<sup>1</sup>, Ryzhkova A.V.<sup>1</sup>, Titov R.A.<sup>1</sup>, Asanov M.A.<sup>1</sup>, Titov V.A.<sup>3</sup>, Vafin I.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Scientific Institution

«The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», mari-bakano@ya.ru

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Kemerovo state University»

<sup>3</sup> Kemerovo Regional Clinical Oncological Dispensary

<sup>4</sup> State public health institution of Kemerovo region «Kemerovo regional blood center»

In the presented «case-control» study 890 residents of the Kemerovo Region subject to age, sex, ethnicity and smoking status were included. We formed two groups: 1) «Case» — 440 newly diagnosed lung cancer patients undergoing a medical treatment in the Kemerovo Regional Oncology Center (diagnosis «lung cancer» was determined by experienced doctors from the Kemerovo Regional Oncology Center based on the results of special medical examination); 2) «Control» — 450 healthy donors of the Kemerovo Regional Center of Blood Transfusion. The aim of this study was the analysis chromosomal aberrations (CAs) in lung cancer patients and healthy donors resident in the same territory. The following methods were used in our investigation: the routine method of lymphocytes cultivation and chromosomal aberration analysis. Statistical analysis were performed using nonparametric statistics (Mann-Whitney U Test for paired comparison of quantitative characteristics), logistic regression. It was determined that the CAs frequency (both chromatid- and chromosome-type aberrations) was significant increased in lung cancer patients compared to control group. Furthermore in 8 lung cancer patients were found *Rogue cells* that were contained polycentric, ring chromosomes and multiple pair dot fragments.

**Key words:** lung cancer; chromosomal aberrations; *rogue cells*.

### Введение

Рак легкого (РЛ) — это широко распространенная форма злокачественных новообразований и одна из важнейших медицинских и социально-экономических проблем во всем мире. Известно, что риск РЛ существенно возрастает при воздействии канцерогенных веществ, поступающих в организм человека из окружающей среды. Курение, ультрафиолетовое, ионизирующее излучения, воздействие генотоксикантов производственной среды могут приводить к формированию объемных аддуктов и разрывов нитей ДНК, что может приводить к накоплению хромосомных aberrаций (ХА) в клетках и вызывать их злокачественную трансформацию. Изучение клеток опухолей легкого показало присутствие сложного кариотипа с различными числовыми и структурными изменениями, часто включающими такие регионы хромосом как 3p, 5p, 9p, 8q, 17q, 19q (в случае немелкоклеточного рака легкого) и 3q, 5p, 8p, Xq (для мелкоклеточного). Результаты секвенирования плоскоклеточной карциномы демонстрируют накопление «драйверных» мутаций в генах *TP53*, *GRM8*, *BAI3*, *ERBB4*, *RUNX1T1*, *KEAP1*, *FBXW7*, *KRAS*, амплификаций в генах *SOX2*, *PIK3CA*, *FGFR1*, *IGF1R*, *EphA2*, *MET*, *p53/MDM2*, *PDGFRA/4q12* [1]. Таким образом, перестройки хромосом затрагивают сайты локализации ключевых онкогенов, генов-супрессоров опухоли, важных транскрипционных факторов, что, возможно, отражает особенности процессов канцерогенеза, их специфику при различных гистологических типах РЛ [2].

С другой стороны, процессы, протекающие в нетрансформированных клетках онкологических больных, изучены гораздо слабее. Вместе с тем, накопление повреждений хромосом в лимфоцитах периферической крови можно рассматривать как индикатор накопления генетических изменений в тканях организма, пока не затронутых трансформацией, но подвергающихся мощному канцерогенному воздействию. Была сформулирована гипотеза, согласно которой уровень генетических повреждений в лимфоцитах крови отражает уровень повреждений в клетках-предшественниках, вовлеченных в канцерогенез в различных тканях [3].

Спонтанные ХА в лимфоцитах крови — одна из наиболее частых форм генетических аномалий, вызванных мутагенным воздействием факторов окружающей среды

[4] и, по мнению ряда авторов, они могут предшествовать онкологическим процессам в организме, служить значимым биомаркером риска рака [5–9].

Цитогенетические исследования ХА в лимфоцитах крови больных солидными опухолями в последнее время получили широкое распространение [5–10]. Данные литературы свидетельствуют о повышении уровня повреждений хромосом даже в нетрансформированных клетках онкологических больных, что может отражать высокий уровень генотоксической нагрузки и повышенную индивидуальную чувствительность к действию мутагенов, связанную с унаследованными вариантами генов, контролирующими репарацию ДНК, клеточный цикл, апоптоз, антиоксидантную систему и другие защитные механизмы. С другой стороны, накопление клеток с повреждениями хромосом может отражать степень прогрессии опухоли, метастазирование и выход опухолевых клеток в кровотоки. В связи с этим особое внимание привлекают метафазы, характеризующиеся наличием сразу нескольких сложных перестроек, например, хромосомного типа, описываемые в литературе как *gague cells* (RC). Есть предположение, что возникновение таких клеток играет немаловажную роль в прогрессии опухолевого процесса [11]. Цитогенетические исследования лимфоцитов крови у больных РЛ пока крайне немногочисленны, выполнены на малых по объему выборках, нуждаются в верификации [8–10].

Проведение таких исследований особенно актуально для жителей промышленных регионов, в которых воздействие факторов окружающей среды значительно увеличивает генотоксические и канцерогенные риски для населения. В связи с этим, целью данного исследования является анализ цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови больных РЛ Кемеровской области.

### Материалы и методы

Обследовано 890 жителей Кемеровской области. 440 человек — это больные РЛ, первично поступившие на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер (табл. 1).

До забора крови для цитогенетического исследования больные не получали химиотерапевтического или радиологического лечения и составили исследуемую

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Характеристики групп		Больные РЛ	Группа сравнения (здоровые)
Возраст, лет (среднее значение ± стандартное отклонение)		59,67 ± 7,64	50,26 ± 7,32
Всего обследовано		440	450
Мужчины		378	338
Женщины		62	112
Статус курения	Курящие	353	209
	Некурящие	87	241

группу. После проведения обследования специалистами онкологического диспансера у всех обследованных была выявлена немелкоклеточная форма РЛ, определены стадия заболевания и наличие или отсутствие метастазов (табл. 2).

450 человек группы сравнения (табл. 1) — это доноры Кемеровского областного центра крови (жители той же местности, что и больные РЛ), которые к моменту сбора материала были здоровы, не имели хронических заболеваний, не принимали лекарственных препаратов, в течение 3-х месяцев до начала исследования не подвергались рентгенологическим обследованиям. Все представители группы сравнения не имели признаков онкопатологии в анамнезе и близких родственников (I, II степень родства) с онкозаболеваниями.

Все обследованные доноры подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН.

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, забиравшаяся из локтевой вены в асептических условиях в системы «Вакутейнер» с гепарином и транспортировавшаяся в цитогенетическую лабораторию Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН. Культивирование лимфоцитов крови для получения препаратов хромосом осуществляли по стандартному полумикрометоду [4]. Подготовка препаратов хромосом, отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям [4]. Каждый препарат шифровали и анализировали два независимых исследователя. Использовали микроскопы: AxioImager M2, Axioskop 2 plus. Сложные случаи ХА анализировали коллегиально с использованием мультидискуссионной системы (Carl Zeiss), а затем верифицировали в цитогенетической лаборатории кафедры генетики Кемеровского государственного университета.

У каждого индивида анализировали от 200 до 1000 метафаз. Учитывали частоту ХА (частота клеток, несущих ХА, %), частоту aberrаций хроматидного типа и частоту aberrаций хромосомного типа (рассчитывались как отношение числа aberrаций определенного типа к числу проанализированных метафаз). К aberrациям хроматидного типа относили: одиночные фрагменты, хроматидные обмены. К aberrациям хромосомного типа относили: парные фрагменты, дицентрики, кольцевые хромосомы, атипичные моноцентрики, хромосомные обмены, RC учитывали отдельно. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA).

Для цитогенетических показателей рассчитывали медианы, размах (минимум-максимум), выборочное стандартное отклонение, средние значения, их стандартные ошибки. Распределение всех использованных показателей сравнивалось с нормальным методом Колмогорова—Смирнова. По результатам анализа установлено, что распределение значений частоты ХА отличалось от нормального. На основании этого в дальнейшем для сравнения групп использовали ранговый U-тест Манна—Уитни.

Эффекты цитогенетических нарушений, ассоциированные с риском развития РЛ, были изучены путём логистического регрессионного анализа. Отношение шансов (OR) было рассчитано по модифицированной формуле для малых выборок с учетом поправок на конфаундеры (пол, возраст, курение). Для всех полученных значений был определен 95% доверительный интервал (CI). Критерием значимости считалось значение  $p < 0,05$ .

Эффекты цитогенетических нарушений, ассоциированные с риском развития РЛ, были изучены путём логистического регрессионного анализа. Отношение шансов (OR) было рассчитано по модифицированной формуле для малых выборок с учетом поправок на конфаундеры (пол, возраст, курение). Для всех полученных значений был определен 95% доверительный интервал (CI). Критерием значимости считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В результате проведенного исследования установлено, что средняя частота ХА у больных РЛ значимо выше, чем в группе сравнения, как по уровню aberrаций хроматидного типа, так и по уровню aberrаций хромосомного типа (табл. 3). Анализ уровня ХА обследованных в зависимости от пола и статуса курения также выявил значимые отличия у мужчин (табл. 3). Женщины с диагнозом РЛ характеризовались повышенной частотой кле-

Таблица 2

Характеристика больных РЛ

Тип РЛ	Плоскоклеточный	268 (60,9%)
	Аденокарцинома	107 (24,3%)
	Крупноклеточный	65 (14,8%)
pTNM	0, I, II	223 (50,7%)
	III, IV	217 (49,3%)
Метастазы	Есть	270 (61,4%)
	Нет	170 (38,6%)

ток с ХА и aberrаций хромосомного типа, а различия по уровню aberrаций хроматидного типа не достигли статистической значимости. Достоверных различий по уровню цитогенетических повреждений между мужчинами и женщинами в обеих группах выявлено не было, а отношение шансов для ХА у больных РЛ после введения поправок на конфаундеры составило:  $OR_{adj} = 1,07$ ; 95% CI = 1,02—1,12;  $p_{adj} = 0,004196$ . Сопоставление уровня хромосомных нарушений у больных РЛ и здоровых с учетом статуса курения позволило установить, что частота ХА была статистически значимо выше у больных РЛ как в группах курильщиков ( $p = 0,000001$ ), так и некурящих индивидов ( $p = 0,000002$ ). Таким образом, на фоне действия одного и того же фактора (курения) у больных РЛ повреждений было больше, чем у здоровых. Это указывает на снижение репаративных возможностей у данной группы лиц. К повышению частоты ХА может приводить и влияние самой опухоли, например, через повышение окислительного стресса или дефицит антиоксидантов в организме.

При сравнении здоровых (частота ХА:  $2,05 \pm 1,83\%$ ) с больными РЛ, дифференцированными по патоморфологическому диагнозу, стадиями и наличию/отсутствию метастазов, наблюдались статистически значимые отличия для групп больных плоскоклеточным ( $3,02 \pm 1,87\%$ ; Me: 3,00;  $p = 0,000001$ ;  $OR_{adj} = 1,09$ ; 95% CI = 1,03—1,15;  $p_{adj} = 0,006013$ ), крупноклеточным РЛ ( $3,06 \pm 1,84\%$ ; Me: 3,00;  $p = 0,000005$ ;  $OR_{adj} = 1,18$ ; 95% CI = 1,06—1,30;  $p_{adj} = 0,005533$ ), аденокарциномой ( $2,97 \pm 2,24$ ; Me: 2,50;  $p = 0,000025$ ;  $OR_{adj} = 1,11$ ; 95% CI = 1,02—1,19;  $p_{adj} = 0,017646$ ). Превышение уровня ХА по сравнению с группой сравнения было также у больных с I—II стадией ( $2,93 \pm 1,89\%$ ; Me: 2,83;  $p = 0,00000$ ;  $OR_{adj} = 1,09$ ;

95% CI = 1,03—1,15;  $p_{adj} = 0,008171$ ), с III—IV стадией ( $3,10 \pm 2,02\%$ ; Me: 3,00;  $p = 0,000001$ ;  $OR_{adj} = 1,10$ ; 95% CI = 1,04—1,17;  $p_{adj} = 0,003442$ ), у пациентов, имеющих метастазы ( $3,12 \pm 2,00\%$ ; Me: 3,00;  $p = 0,000001$ ;  $OR_{adj} = 1,09$ ; 95% CI = 1,03—1,15;  $p_{adj} = 0,003008$ ) и у больных без метастазов ( $2,85 \pm 1,87\%$ ; Me: 2,50;  $p = 0,000001$ ;  $OR_{adj} = 1,09$ ; 95% CI = 1,02—1,17;  $p_{adj} = 0,013446$ ).

Между группами больных РЛ с отдельными формами, стадиями и наличием/отсутствием метастазов отличий уровня ХА выявлено не было.

Таким образом, ХА у пациентов с РЛ регистрируются статистически значимо чаще, чем у здоровых. Кроме клеток с единичными aberrациями у больных были найдены лимфоциты, «нагруженные» aberrациями хромосомного типа: парными фрагментами, транслокациями, дицентрическими, полицентрическими и кольцевыми хромосомами. В мировой литературе такие мульти-абберрантные клетки известны под названием RC) [14]. Типичный фенотип RC был диагностирован в 8 случаях больных РЛ, с частотой  $0,00383 \pm 0,04\%$  (табл. 4). Максимальное количество aberrаций, зарегистрированное в одной клетке, было 35: трицентрических хромосом — 6, дицентрических хромосом — 7, атипичных моноцентриков — 2, парных фрагментов — 20.

Все носители RC — это курящие мужчины, жители Кемеровской области, со средним возрастом  $59,75 \pm 4,23$  лет (табл. 5). Преобладающей патоморфологической формой был плоскоклеточный РЛ (62,5%), 2 стадия (37,5%), большинство (62,5%) имели метастазы, 75% контактировали с генотоксикантами на производстве.

Таблица 3

Частота встречаемости хромосомных нарушений (%) в сравниваемых группах

Типы хромосомных нарушений	Больные РЛ, n = 440			Группа сравнения, n = 450			p
	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Медиана	Минимум-максимум	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Медиана	Минимум-максимум	
Общая группа							
Частота клеток с ХА	$3,02 \pm 1,95$	3,00	0,00-10,00	$2,05 \pm 1,83$	1,50	0,00-10,00	0,000001
Аберрации хроматидного типа	$2,11 \pm 1,55$	2,00	0,00-8,00	$1,64 \pm 1,59$	1,00	0,00-8,00	0,000001
Аберраций хромосомного типа	$0,98 \pm 1,38$	0,50	0,00-12,50	$0,42 \pm 0,70$	0,00	0,00-5,50	0,000001
Мужчины							
Частота клеток с ХА	$3,01 \pm 1,94$	3,00	0,00-10,00	$2,02 \pm 1,88$	1,50	0,00-10,00	0,000001
Аберрации хроматидного типа	$2,11 \pm 1,51$	2,00	0,00-8,00	$1,61 \pm 1,67$	1,00	0,00-8,00	0,000001
Аберрации хромосомного типа	$0,98 \pm 1,31$	0,50	0,00-9,00	$0,42 \pm 0,67$	0,00	0,00-3,50	0,000001
Женщины							
Частота клеток с ХА	$3,05 \pm 2,08$	2,68	0,00-9,00	$2,15 \pm 1,66$	2,00	0,00-7,50	0,007832
Аберрации хроматидного типа	$2,12 \pm 1,76$	2,00	0,00-7,00	$1,73 \pm 1,33$	2,00	0,00-5,00	0,296079
Аберрации хромосомного типа	$0,97 \pm 1,77$	0,50	0,00-12,50	$0,42 \pm 0,81$	0,00	0,00-5,50	0,001858

Уровень метафаз с единичными аберрациями у больных с РС превышал уровень у больных без РС ( $3,74 \pm 1,24$ ; Me: 3,40 против  $3,00 \pm 1,96$ ; Me: 3,00), статистически значимые различия получены по аберрациям хромосомного типа ( $1,58 \pm 0,89$ ; Me: 1,65 против  $0,97 \pm 1,39$ ; Me: 0,50;  $p = 0,013627$ ).

### Обсуждение

Данное исследование сфокусировано на изучении ХА у пациентов с первично диагностированным РЛ. Выбор заболевания обусловлен его широкой распространенностью в мире [12] и Кемеровской области [13], значимым вкладом экологических факторов в его возникновение (а значит и актуальностью его изучения у населения промышленных регионов), существованием наследственной предрасположенности к его возникновению при условии действия триггерных факторов среды.

Высокую интенсивность мутационного процесса в организме больных РЛ отражают полученные нами показатели повреждаемости хромосом. Высокий уровень ХА в клетках крови связывают с повышением риска онкологических заболеваний в многочисленных исследованиях. Так, например, исследования, проведен-

ные в Тайване, выявили возрастание риска рака в 9 раз у людей с частотой  $ХА > 4,023\%$  [6]. Bonassi с соавт. обнаружили ассоциацию между риском возникновения рака и наличием ХА, обобщив результаты цитогенетического исследования 22 358 субъектов из 11 стран [7].

Результаты данного исследования согласуются с многочисленными результатами исследований нестабильных ХА в клетках крови у больных РЛ [8, 9]. Частота ХА, полученная у пациентов в данном исследовании (Кемеровская область, РФ), оказалась выше, чем у больных РЛ, проживающих в Словакии ( $3,14 \pm 0,10\%$  против  $2,86 \pm 1,45\%$ ) [8], что может быть связано с более интенсивным воздействием факторов окружающей среды в Кемеровской области. Интенсивные выбросы промышленных предприятий в области обуславливают кризисную экологическую ситуацию в регионе.

В изученной выборке больных РЛ жителей Кемеровской области был зарегистрирован такой цитогенетический показатель, как РС. Феномен РС изучен слабо. Одной из причин возникновения этого цитогенетического явления называют плотноионизирующее излучение, создаваемое альфа-частицами, попадающими в организм человека в результате вдыхания радиоактивного газа радона [14]. Радон является установленным канцерогеном для человека, долгосрочное воздействие кото-

Таблица 4

#### Rogue cells у больных РЛ

Номер индивида	Изучено клеток	Аберрантных клеток, %	Rogue cells, %	Нарушения в rogue cells
1	1100	2,73	0,09	Dic-5, t -2, fra// -8, dm-8
2	1100	3,80	0,10	Dic-2, R-1, t -1, fra// -6, dm-8
3	1100	4,10	0,10	Tric-1, R-1, fra// -4, dm-1
4	1200	2,30	0,10	Tric-1, Dic-6, R-2, fra// -4, dm-13
5	200	3,00	0,50	Tric-6, Dic-7, t -2, fra// -10, dm-10
6	200	3,00	0,50	Tric-1, Dic-5, R-4, fra// -3, dm-17
7	600	5,20	0,20	R-2, t -1, fra// -3
8	1000	5,80	0,10	Dic-1, R-2, fra// -4, dm-3

Таблица 5

#### Характеристика больных РЛ, имеющих Rogue cells

Номер индивида	Патоморфологический диагноз	Стадия заболевания	Метастазы	Возраст	Профессия	Место жительства
1	Плоскоклеточный	3	+	63	Проходчик	Прокопьевск
2	Крупноклеточный	2	+	55	Механизатор	Ижморка
3	Аденокарцинома	2	+	67	Электросварщик	Кемерово
4	Плоскоклеточный	1	—	62	Инженер	Ленинск-Кузнецкий район
5	Аденокарцинома	4	+	54	Кочегар	Тайга
6	Плоскоклеточный	2	—	59	Водитель	Киселёвск
7	Плоскоклеточный	4	+	59	Рабочий	Киселёвск
8	Плоскоклеточный	1	—	59	Механизатор	Тяжинский район

рого, вызывает, прежде всего, онкопатологию легких. Так, по ряду исследований, он стал основной причиной РЛ не только у шахтеров, работающих под землей [15], но и у населения, подверженного воздействию радона в помещении [16]. Согласно данным геофизического районирования территория Кемеровской области относится к категории опасных по радону и продуктам его распада [17], и это может стать возможной причиной появления RC у отдельных групп жителей Кемеровской области [17].

Другую возможную причину индукции RC, связывающую с инфекционным фактором. В исследованиях Lazutka с соавт. частота RC достоверно коррелирует с высокими титрами антител к вирусам полиомы (JCV, BKV) [18]. A Neel с соавт. выдвинули гипотезу о том, что RC не только связаны с JCV, но и оказывают влияние на онкогенез [19].

Не стоит исключать влияние на формирование RC также процессов злокачественной трансформации в организме. У большинства больных с RC (62,5%) были выявлены метастазы. Известно, что опухолевые клетки в процессах метастатического каскада могут выходить в системный кровоток, становясь свободно циркулирующими [20]. RC в кровотоке онкологических больных с солидными опухолями описаны впервые нами ранее [10] и подтверждены в данном исследовании.

Остается много неясного в понимании роли и механизмов участия RC в процессах малигнизации. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят расширить представления о причинах возникновения RC у больных РЛ и установить возможную биомедицинскую роль этого явления.

### Список литературы

1. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2012; 5: 924-957.
2. Пузырев ВП, Огородова ЛМ. Генетика бронхолегочных заболеваний. М: Атмосфера. 2010. 160с.
3. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res.* 1998; 58:4117-4121
4. Бочков НП, Чеботарев АН, Катосова ЛД и др. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека. *Генетика.* 2001; 37(4): 549-557.
5. Исламов ЗС, Гильдиева МС, Усманов РХ. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы. *Практическая медицина.* 2015; 1: 137-139.
6. Liou SH, Lung JC, Chen YH et al. Increased chromosome type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res.* 1999. 59(7): 1481-1484.
7. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis.* 2008; 29(6): 1178-1183.
8. Vodenkova S, Polivkova Z, Musak L et al. Structural chromosomal aberrations as potential risk markers in incident cancer patients. *Mutagenesis.* 2015. 30(4): 557-563.
9. Vodicka P, Polivkova Z, Sytarova S et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis.* 2010. 31: 1238-1241.
10. Minina VI, Sinitsky MYu, Druzhinin VG et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of lung cancer patients exposed to radon and air pollution. *Eur. J. Cancer Prevention.* 2016; 25(4): 70-77.
11. Пилинская МА, Шеметун АМ, Дыбский СС и др. Выявление мультиабберрантных лимфоцитов при цитогенетическом обследовании различных групп людей, контактирующих с мутагенными факторами. *Цитология и генетика.* 1994. 28. (1): 27 — 32.
12. Jemal A, Bray F, Center M et al. Global cancer statistics. *Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69-90.
13. Мун СА, Глушков АН. Расчет прогнозов заболеваемости раком легкого у мужчин в связи с техногенным загрязнением атмосферы в Кемеровской области. *Гигиена и санитария.* 2014; 2: 37-41.
14. Awa AA, Neel JV. Cytogenetic 'rogue' cells: what is their frequency, origin, and evolutionary significance? *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 1021-1025.
15. National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, 1999, 516p.
16. Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB et al. Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. *Cancer Res.* 1990; 50:6520-6524
17. Druzhinin V, Bakanova M, Fucic A et al. Lymphocytes with multiple chromosomal damages in a large cohort of West Siberia residents: Results of long-term monitoring. *Mutat Res.* 2016; 784:1-7.
18. Lazutka JR, Neel JV, Major EO et al. High titers of antibodies to two human polyomaviruses, JCV and BKV, correlate with increased frequency of chromosomal damage in human lymphocytes. *Cancer Lett.* 1996; 109: 177-183.
19. Neel JV, Major EO, Awa AA et al. Hypothesis: Rogue cell-type chromosomal damage in lymphocytes is associated with infection with the JC human polyoma virus and has implications for oncogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 1996; 93: 2690-2695.
20. Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2006; 66: 8319-26.