



федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра биологии с основами генетики и паразитологии

# Роль хромосомных аббераций в процессах инициации канцерогенеза

Якубов Семён Александрович  
Антонова Екатерина Максимовна  
Группа 2411, факультет: лечебное дело

Научный руководитель:  
к.б.н. М.Л. Баканова

# Цель работы

- обобщение наиболее значимых комплексных исследований взаимосвязи роли хромосомных aberrаций в процессах инициации канцерогенеза.



# Материалы и методы

- Критерии включения исследований в обзор:

1) рандомизированные, контролируемые оригинальные исследования за период с 1990 по 2025гг.;

2) работы, в которых объектом исследования стали мужчины и женщины больные различными формами онкозаболеваний, принадлежащие к различным популяциям и этносам мира;

3) статьи, посвященные анализу цитогенетических показателей у онкологических больных.

- Методы поиска исследований:

Поиск исследований проводился в базе данных PubMed с использованием стратегии поиска, принятой в организации Кокрановского Сотрудничества с использованием запросов по темам: cancer, chromosomal aberrations, cytogenetics.

Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru.

## ● Сбор данных и их анализ

В результате поиска по ключевым словам в базе данных было найдено 485 исследований, в базе данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru было найдено 24 исследования от русских авторов. Работы, которые не соответствовали критериям включения в обзор, исключались. Из обзора были также исключены зарубежные работы, полный текст которых был опубликован не на английском языке.

# Результаты исследований

- Уровень генетических повреждений в лимфоцитах периферической крови отражает повреждения в клетках-предшественниках канцерогенных процессов в тканях-мишенях.

> [Cancer Res.](#) 1994 Jun 1;54(11):2919-22.

## Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage

L Hagmar<sup>1</sup>, A Brøgger, I L Hansteen, S Helm, B Högstedt, L Knudsen, B Lambert, K Linnainmaa, F Mitelman, I Nordenson, et al.

Affiliations + expand

PMID: 8187078

### Abstract

Cytogenetic assays in peripheral blood lymphocytes (PBL) have been used extensively to survey the exposure of humans to genotoxic agents. The conceptual basis for this has been the hypothesis that the extent of genetic damage in PBL reflects critical events for carcinogenic processes in target tissues. Until now, no follow-up studies have been performed to assess the predictive value of these methods

## Сравнение онкологических пациентов и здоровых доноров по частоте ХА

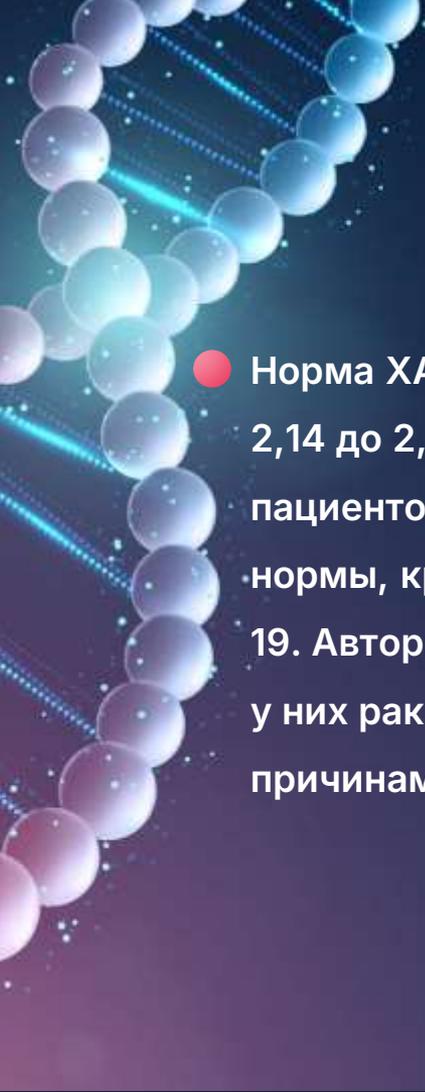
| Показатель                            | Пациенты   | Контроль  |
|---------------------------------------|------------|-----------|
| Количество доноров                    | 14         | 45        |
| Средний возраст, лет                  | 57,9±4,0   | 59,6±2,5  |
| Количество проанализированных метафаз | 11150      | 11653     |
| Всего ХА, %                           | 4,31±0,19* | 2,20±0,14 |
| НХО %                                 | 0,48±0,06  | 0,37±0,06 |
| ДФ, %                                 | 1,79±0,13* | 1,12±0,10 |
| ОФ, %                                 | 1,78±0,12* | 0,51±0,07 |

Характеристика обследованных пациентов

| №  | Код пациента | Возраст, годы | Пол | Диагноз  |
|----|--------------|---------------|-----|--|
| 1  | Б-3          | 47            | м   | Аденокарцинома желудка IV ст., метастазы в печень  |
| 2  | Б-7          | 75            | ж   | Рак почки, метастазы в легкие                      |
| 3  | Б-9          | 75            | м   | Рак предстательной железы, метастазы в кости       |
| 4  | Б-13         | 70            | м   | Рак поджелудочной железы                           |
| 5  | Б-14         | 49            | м   | Рак сигмовидной кишки, метастазы в легкие и печень |
| 6  | Б-15         | 56            | м   | Рак почки, метастазы в легкие                      |
| 7  | Б-16         | 59            | м   | Рак почки, метастазы в кости                       |
| 8  | Б-17         | 52            | м   | Рак предстательной железы, метастазы в кости       |
| 9  | Б-18         | 23            | м   | Плоскоклеточный рак лёгкого                        |
| 10 | Б-19         | 74            | м   | Рак предстательной железы                          |
| 11 | Б-20         | 46            | ж   | Рак молочной железы                                |
| 12 | Б-21         | 51            | м   | Рак предстательной железы, метастазы в кости       |
| 13 | БР-1         | 72            | м   | Рак предстательной железы                          |
| 14 | БР-5         | 61            | м   | Рак предстательной железы                          |

Многочисленные цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови онкологических больных установили превышение ХА у пациентов с онкозаболеваниями (Полищук, Несина, 1995; Rossner et al., 2005; Norpa et al., 2006; Boffetta et al., 2007; Закурдаева, 2010; Vodicka et al., 2010; Исламов и др., 2015).

В статье А.В. Семёнова, И.Е. Воробцова «Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови больных с солидными опухолями» представлены таблицы характеристик пациентов и их сравнение со здоровыми донорами по Кемеровской области. Частота ХА у пациентов превышает в два раза.



● Норма ХА варьируется от 2,14 до 2,34%. У всех пациентов показатель выше нормы, кроме Б-16, Б-18, Б-19. Авторы делают вывод, что у них рак вызван иными причинами.

| Код пациента | Кол-во метафаз | Всего ХА $M \pm SE$ % |
|--------------|----------------|-----------------------|
| Б-3          | 417            | 6,24 $\pm$ 1,18       |
| Б-7          | 404            | 8,91 $\pm$ 1,42       |
| Б-9          | 495            | 4,65 $\pm$ 0,95       |
| Б-13         | 605            | 6,61 $\pm$ 1,01       |
| Б-14         | 500            | 3,40 $\pm$ 0,81       |
| Б-15         | 787            | 3,05 $\pm$ 0,61       |
| Б-16         | 970            | 2,89 $\pm$ 0,54       |
| Б-17         | 1000           | 3,30 $\pm$ 0,56       |
| Б-18         | 1000           | 2,30 $\pm$ 0,47       |
| Б-19         | 772            | 1,94 $\pm$ 0,50       |
| Б-20         | 1000           | 4,60 $\pm$ 0,66       |
| Б-21         | 1200           | 5,67 $\pm$ 0,67       |
| БР-1         | 1000           | 5,40 $\pm$ 0,71       |
| БР-5         | 1000           | 4,80 $\pm$ 0,68       |
| Всего        | 11150          | 4,31 $\pm$ 0,19       |

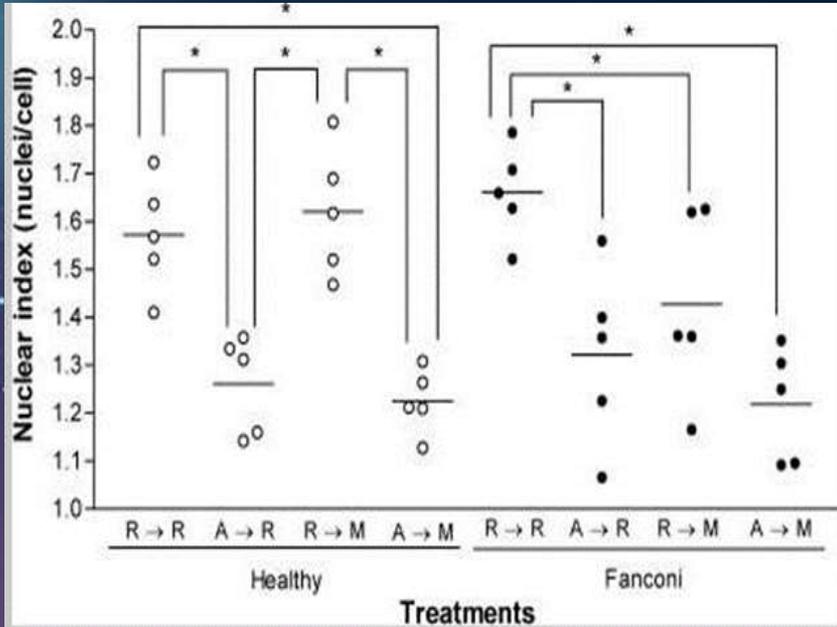
# Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике злокачественных новообразований

Таблица. Частота хромосомных aberrаций в группах обследованных

| Группы обследованных      | Кол-во обследованных больных | Кол-во исследованных метафаз | Кол-во aberrаций, % (n) |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Пробанды                  | 72                           | 1500                         | 11,2 (204)              |
| Сибсы                     | 78                           | 3900                         | 4,6 (178)               |
| Псевдоретинобластома      | 15                           | 375                          | 2,7 (10)                |
| РБ + ребенок с переломами | 1                            | 25                           | 24 (6)                  |
| Повторно обратившиеся     | 48                           | 1200                         | 5,0 (60)                |
| Здоровые добровольцы      | 30                           | 150                          | 3 (2,0)                 |

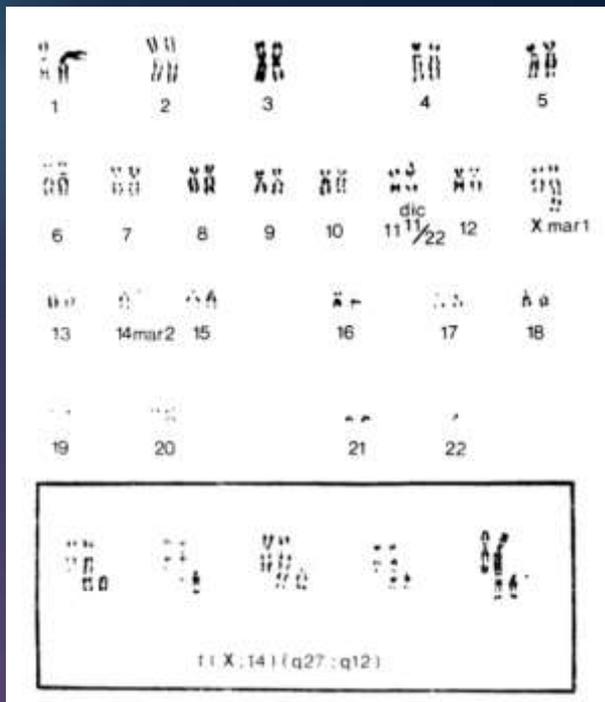
- Исламов З. С., Гильдиева М. С., Усманов Р. Х. Анализ цитогенетических изменений и их роль в ранней диагностике ретинобластомы // ПМ. 2015. №2-1 (87). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-tsitogeneticheskikh-izmeneniy-i-ih-rol-v-ranney-diagnostike-retinoblastomy> (дата обращения: 14.01.2025). В статье был выявлен повышенный уровень ХА у больных Рб, что способствует своевременному выявлению первичных признаков рака.

Ядерный индекс лимфоцитов здоровых людей и  
лиц с анемией Фанкони



Camelo, Ricardo M et al. "Amifostine protection against mitomycin-induced chromosomal breakage in fanconi anaemia lymphocytes." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 13,8 1759-72. 21 Aug. 2008, doi:10.3390/molecules13081759. У пациентов с анемией Фанкони количество базальных микроядер было выше, чем у здоровых людей.

## Специфические хромосомные аберрации при атаксии-телеангиэктазии



В статье Zielen, S. Workshop report: European workshop on ataxia-telangiectasia, Frankfurt, 2011 / S. Zielen, R. Schubert // J Neurogenet. – 2011. – V. 25(3). – P. 78-81 было проанализировано 7 случаев атаксии-телеангиэктазии и выявлено общее повышение хромосомных аберраций в лимфоцитах, что может являться дополнительным методом регистрирования заболевания.

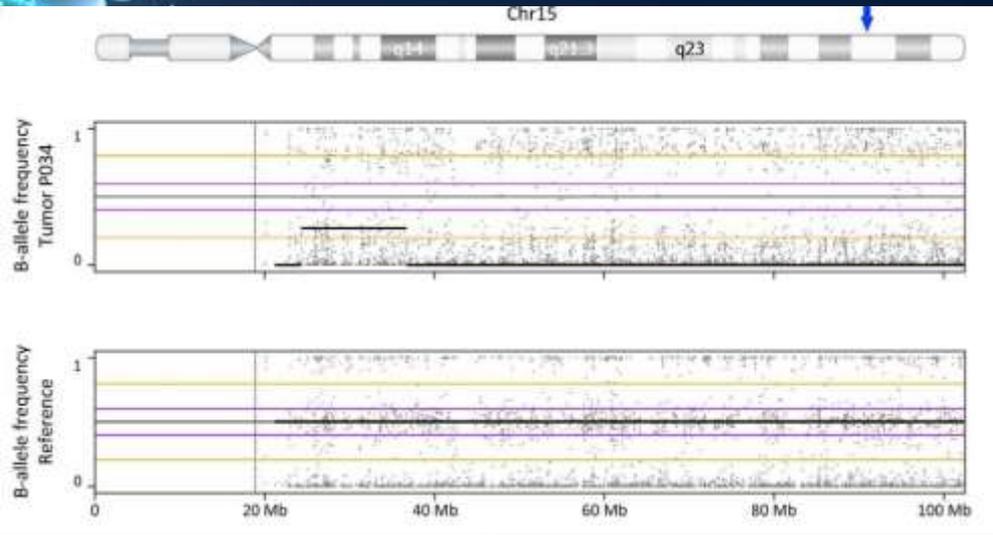


График частоты В-аллеля в 15 хромосоме , показывающий потерю гетерозиготности в опухоли пациента (верхняя диаграмма) по сравнению с референтом (нижняя). Синяя стрелка на верхней идеограмме отмечает BLM locus. При его гомозиготности развивается синдром Блума.

Авторы установили зависимость - при синдроме Блума повышен шанс появления колоректального рака с низкой пенетрантностью.

De Voer, R.M. Deleterious Germline BLM Mutations and the Risk for Early-onset Colorectal Cancer / R.M.

De Voer, M.M. Hahn, A.R. Mensenkamp // Sci Rep. – 2015. – V. 5. – P.14060

# Исследования по выявлению предикативной ценности типов хромосомных повреждений

## АБЕРРАЦИИ

ХРОМАТИДНОГО ТИПА



Метафазная пластинка больного раком легкого, содержащая одиночный фрагмент хромосомы А3

ХРОМОСОМНОГО ТИПА



Метафазная пластинка больного раком легкого, содержащая дицентрическую хромосому

- Есть работы, которые свидетельствуют о возможности быть показателем риска рака аберрациям и хроматидного, и хромосомного типов:

*Мансурова, Г.Н. Хромосомные аберрации и полиморфизм генов эксцизионной репарации у работников СХК с онкологическими заболеваниями / Г.Н. Мансурова, П.В. Иванина, Н.В. Литвяков и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 84-85.*

*Hagmar, L. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage / L. Hagmar, A. Brøgger, I.L. Hansteen et al. // Cancer Res. - 1994 – V.54(11). - P.2919-2922.*

*Vodicka, P. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls / P. Vodicka, Z. Polivkova, S. Sytarova et al. // Carcinogenesis. – 2010. – V. 31 (7). – P. 1238-1241.*

● Есть исследования, где показана более выраженная прогностическая ценность для aberrаций хромосомного типа:

*Boffeta, P. Chromosomal Aberrations and Cancer Risk: Results of a Cohort Study from Central Europe / P. Boffeta, O. van der Hel, H. Norppa et al. // Am. J. Epidemiol. – 2007. – V. 165(1). – P.36-43.*

*Liou S.H. Increased chromosome type chromosome aberration frequencies as biomarker of cancer risk in a blackfoot endemic area / S. H. Liou, J.C. Lung, Y. H. Chen et al. // Cancer Res. – 1999. – V. 59(7). – P. 1481-1484.*

*Rossner, P. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer / P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi et al. // Environ. Health. Perspect. – 2005. – V. 113 (5). – P. 517-520.*

*Smerhovsky Z. Increased risk of cancer in radon–exposed minewith elevated frequency of chromosomal aberrations / Z. Smerhovsky, K. Landa, P. Rossner et al. // Mutat. Res. (Genetic toxicology and environmental mutagenesis). – 2002. – V. 514. – No. 1-2. – P. 165-176*

● *Bonassi, S. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries / S. Bonassi, H. Norppa, M. Ceppi et al. // Carcinogenesis. - 2008 – V. 29(6). - P.1178-1183.*



S. Bonassi et al. при анализе 22 358 пациентов установили наиболее сильную ассоциацию рака с кольцевыми хромосомами RR=2,22 (95% CI 1,34-3,68) (Bonassi et al., 2008).

● *Venkatachalam P. Higher frequency of dicentrics and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients / P. Venkatachalam, S. F. Paul, M.N. Mohankumar et al. // Mutat Res. - 1999. - V. 425(1). – P.1-8.*



Превышение частоты дицентрических хромосом у онкобольных по сравнению со здоровыми было выявлено исследователями из Индии



# Тип хромосомных aberrаций определяют



## Тип мутагенного воздействия

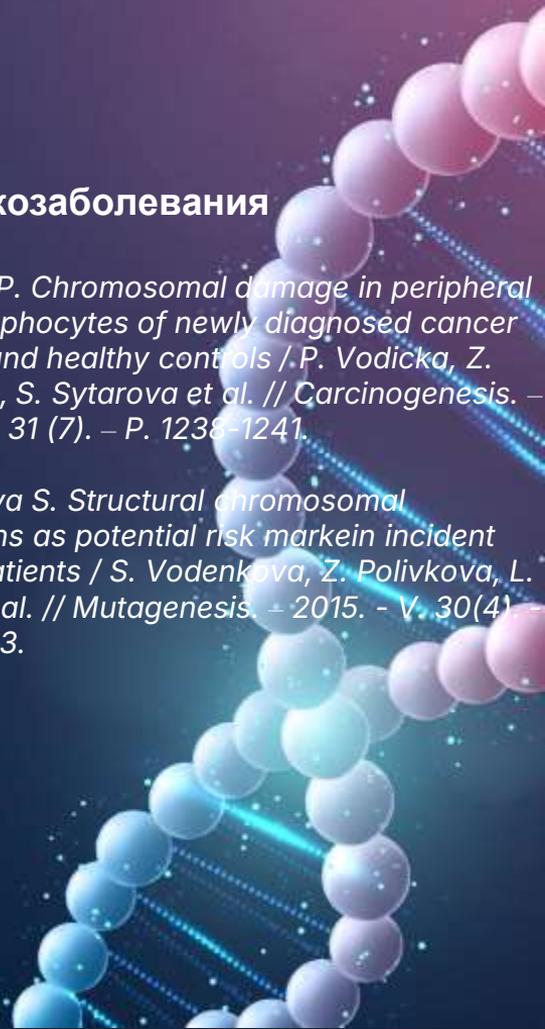
Фрейдин М.Б. Частота и спектр хромосомных aberrаций у работников Сибирского химического комбината / М.Б. Фрейдин, Е.О. Васильева, Е.В. Скобельская и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2005 - №2 - С. 75-82.

Smerhovsky Z. Increased risk of cancer in radon–exposed minewith elevated frequency of chromosomal aberrations / Z. Smerhovsky, K. Landa, P. Rossner et al. // *Mutat. Res. (Genetic toxicology and environmental mutagenesis)*. – 2002. – V. 514. – No. 1-2. – P. 165-176

## Тип онкозаболевания

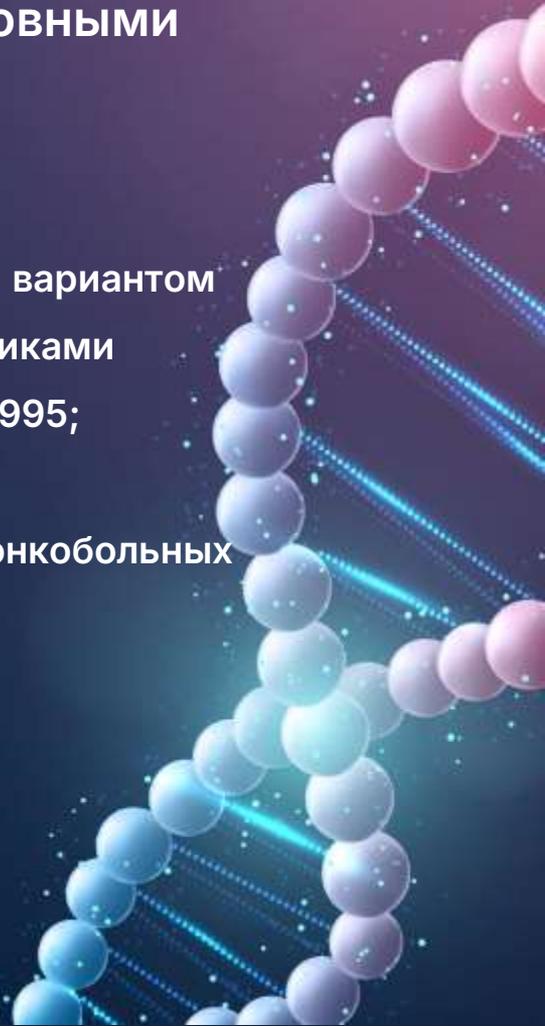
Vodicka, P. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls / P. Vodicka, Z. Polivkova, S. Sytarova et al. // *Carcinogenesis*. – 2010. – V. 31 (7). – P. 1238-1241.

Vodenkova S. Structural chromosomal aberrations as potential risk marker in incident cancer patients / S. Vodenkova, Z. Polivkova, L. Musak et al. // *Mutagenesis*. – 2015. - V. 30(4) P. 557-563.



## Корреляция уровня хромосомных aberrаций с основными факторами и характеристиками опухоли.

- Корреляция уровня хромосомных aberrаций с патогенетическим вариантом опухоли, TNM стадией, и другими дополнительными характеристиками опухоли положительного результата не дали (Полищук, Несина, 1995; Vodenkova et al., 2015).
- Не было показано влияние на уровень хромосомных aberrаций онкобольных курения, пола, возраста (Boffetta et al., 2007).



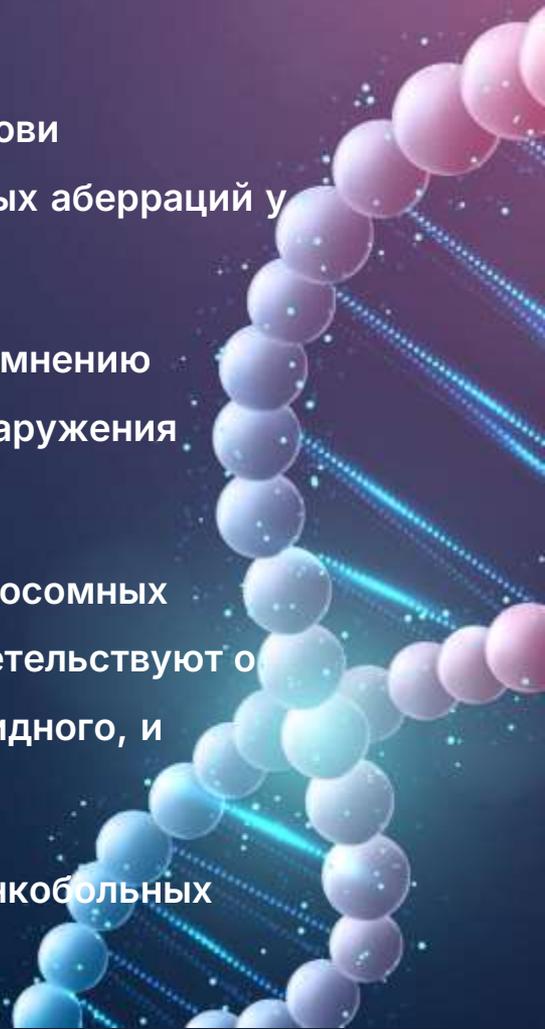
# Практическая значимость:

- Результаты работы расширяют фундаментальные представления о цитогенетических основах патогенеза онкологических заболеваний, приближают к пониманию предрасположенности к формированию хромосомных aberrаций у больных.



# Выводы:

- Цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови онкологических больных устанавливают превышение хромосомных aberrаций у пациентов с онкозаболеваниями.
- Цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови, по мнению многих авторов, может быть эффективным способом раннего обнаружения изменений, приводящих к раку.
- Исследования по выявлению предикативной ценности типов хромосомных повреждений весьма противоречивы. Есть работы, которые свидетельствуют о возможности быть показателем риска рака aberrациям и хроматидного, и хромосомного типов.
- Не было показано влияние на уровень хромосомных aberrаций онкобольных курения, пола, возраста, и характеристик опухоли.





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**