

5. Перов Ю. Л., Ходасевич Л. С. Введение в телепатологию. — М., 2001.
6. Перов Ю. Л., Ходасевич Л. С. // Арх. пат. — 2002. — Вып. 5. — С. 3—7.
7. Перов Ю. Л., Грибунов Ю. П., Франк Г. А., Ходасевич Л. С. // Арх. пат. — 2003. — Вып. 6. — С. 32—36.
8. Перов Ю. Я., Грибунов Ю. П., Ходасевич Л. С. // Труды II Съезда Российского общества патологоанатомов. — 2006. — Т. 2. — С. 287—289.
9. Поляков В. Е. // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию Учебно-научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ. — М., 2003. — С. 468—469.
10. Стародубов В. И., Перов Ю. Л., Грибунов Ю. П. и др. // Пробл. управления здравоохран. — 2005. — № 6. — С. 30—34.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины): Пер с англ. — М., 2002. — С. 60—97.
12. Ходасевич Л. С., Грибунов Ю. П. // Конференция памяти Перова Юрия Ливерьевича: Сборник науч. работ / Под ред. В. А. Ткачука. — М., 2009. — С. 6—9.
13. Шестакова И. Н. Патологоанатомическая теледиагностика интраоперационных биопсий мочевых желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.

Поступила в редакцию 29.03.10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.62-006.6-022:578.827.1]-091.8-078.33

Г. М. Волгарева¹, Л. Э. Завалишина², О. Б. Трофимова³, Л. И. Короленкова¹, А. В. Хачатурян¹, Ю. Ю. Андреева², В. Д. Ермилова¹, Н. Л. Чебан¹, Д. А. Куведза³, О. Ю. Шипулина³, В. А. Глазунова¹, Д. А. Головина¹, А. Н. Петров², В. Б. Матвеев¹, Г. А. Франк²

ПРИЧАСТНЫ ЛИ ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА К ВОЗНИКНОВЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ?

¹Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; ²отделение патологической анатомии ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ³ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии, 111123, Москва, Новогиреевская ул., 3а

Резюме. Проведено комплексное обследование больной рецидивирующим раком мочевого пузыря. Ранее в первичной опухоли, удаленной у нее в 2004 г., выявлена ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа, мРНК, соответствующая онкогену E7 ВПЧ16, а также белок E7 ВПЧ16. Больная является курильщицей, более 20 лет она проработала на химическом производстве. При рецидиве в 2009 г. ДНК ВПЧ типов высокого риска в опухолевых клетках отсутствовала. Белок E7 ВПЧ 16 и клеточный белок-индикатор ВПЧ-индуцированного канцерогенеза p16^{INK4a} также не выявлялись. При кольпоскопии предраковых изменений в эпителии шейки матки не обнаружено. Клетки цервикального эпителия не содержали ДНК ВПЧ типов высокого риска, белков E7 и p16^{INK4a}. Представляется целесообразным продолжить изучение возможной роли ВПЧ в уротелиальном канцерогенезе на экспериментальной модели *in vitro*.

Ключевые слова: рак, вирусы папиллом

Summary. A female patient with recurrent bladder cancer underwent complex examination. The primary tumor removed in 2004 showed human papillomavirus (HPV) 16 DNA, mRNA corresponding to HPV16 oncogene E7, as well as HPV16 protein E7. The patient is a smoker who has been working at a chemical factory for over 20 years. During tumor recurrence in 2009, there was no DNA of high-risk HPV types in the cancer cells. HPV16 E7 protein and cellular p16^{INK4a}, an indicator of HPV-induced carcinogenesis, were not found. Colposcopy revealed no precancerous changes in the epithelium of the cervix uteri. The cervical epitheliocytes contained no high-risk HPV DNA, E7 and p16^{INK4a} proteins. It seems expedient to continue *in vitro* studies of the possible role of HPV in urothelial carcinogenesis on an experimental model.

Key words: cancer, papillomaviruses.

Вирусы папиллом человека (ВПЧ) определенных типов, так называемых типов высокого риска, являются канцерогенами: они вызывают рак шейки матки (РШМ), а также некоторые другие виды рака человека [6, 13]. Вопрос о том, могут ли ВПЧ инициировать рак мочевого пузыря (РМП), остается открытым. Так, в прошедших экспертных от-

бор сообщениях разных групп исследователей частота выявления ДНК ВПЧ в образцах РМП колеблется от 0 до 100% [6]. Ранее в нескольких выборках российских больных РМП мы обнаружили в части опухолей генетический материал ВПЧ типов высокого риска [1, 3, 9, 12]. Иногда присутствие в опухолевой ткани ДНК ВПЧ сопровождалось экспрессией вирусных онкогенов на уровне мРНК и онкобелка E7 [2, 4, 9, 12]. В этой связи представляется важным недавнее сообщение М. Fambrini и соавт. [5], занимающихся разработкой методов диагностики РШМ. У больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями папилломавирусы типов высокого риска эти исследователи обнаружили не только в эпителии шейки матки, но и в моче; зафиксирована высокая (96,6%) степень соответствия положительного теста на ВПЧ в соскобах цервикального канала, с одной стороны, и образцах мочи, собранных большими, с другой; обнаружение вируса именно в моче обладало большей специфичностью в отношении выявления рецидива, чем в скарификате цервикального канала. Совокупность этих наблюдений свидетельствует об актуальности продолже-

Волгарева Галина Михайловна — д-р биол. наук, доц., вед. науч. сотр. gmvolgareva@front.ru; Завалишина Лариса Эдуардовна — д-р биол. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии; Трофимова Ольга Борисовна — мл. науч. сотр.; Короленкова Любовь Ивановна — канд. мед. наук, врач-гинеколог; Хачатурян Александр Владимирович — врач урологического отделения; Андреева Юлия Юрьевна — д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии; Ермилова Валерия Дмитриевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. (звание), вед. науч. сотр. патолого-анатомического отд-ния; Чебан Николай Лукьянович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. (звание), ст. науч. сотр. урологического отд-ния; Куведза Дмитрий Александрович — ст. науч. сотр.; Шипулина Ольга Юрьевна — ст. науч. сотр.; Глазунова Валерия Александровна — канд. биол. наук, науч. сотр.; Головина Дарья Андреевна — науч. сотр.; Петров Андрей Николаевич — канд. биол. наук, науч. сотр. отд-ния патологической анатомии; Матвеев Всеволод Борисович — д-р мед. наук, проф.; Франк Георгий Авраамович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. отд-нием патологической анатомии

ния работ по выяснению роли ВПЧ в возникновении РМП.

Одним из целесообразных исследовательских подходов представляется скрининг женщин с ВПЧ-позитивным РМП на наличие у них в эпителии шейки матки генетического материала ВПЧ того же типа, что и в РМП, а также на наличие ВПЧ-индуцированных предраковых изменений цервикального эпителия. В этой связи целью настоящей работы явилось комплексное обследование больной рецидивирующим РМП, в раковых клетках которой в 2004 г. мы обнаружили ДНК ВПЧ 16-го типа (основной тип вируса, ответственный за возникновение РШМ), а также МРНК, соответствующую онкогену E7, и онкобелок E7 ВПЧ16 [2, 4, 9, 12]. При рецидиве заболевания в 2009 г. больной провели кольпоскопию; в клетках РМП и эпителия шейки матки проверили наличие ДНК ВПЧ типов высокого риска, включая 16-й, онкобелка E7 ВПЧ16, а также клеточного белка P16^{ink4a} (признанного ранним маркером ВПЧ-индуцированного канцерогенеза в эпителии шейки матки [7]).

Больная Х., 1949 года рождения, впервые поступила в отделение урологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 2004 г. с жалобами на макрогематурию, головокружение, резкую слабость. Диагноз РМП (T1—N0M0) был поставлен на основании УЗИ и цистоскопии. До госпитализации больная более 20 лет проработала на химическом предприятии в должности литейщика. Из профессиональных вредностей она сообщила о постоянном контакте с растворителями и анилиновыми красителями. Является курильщицей на протяжении 30 лет, на момент госпитализации курила по 10 сигарет в день. Больной в два этапа, в ноябре 2004 г. и январе 2005 г., проведено хирургическое лечение: трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. При гистологическом исследовании обнаружен папиллярный переходо-клеточный рак 1-й степени анаплазии с инвазией в подслизистый слой. Фрагменты опухолевой ткани подвергнуты скринингу на присутствие в них ВПЧ типов высокого риска. Все использованные тесты — полимеразная цепная реакция (ПЦР) с двумя парами праймеров к гену L1 ПЦР в реальном времени с праймерами к гену E7, ПЦР с обратной транскрипцией, а также независимые иммуногистохимические исследования с двумя разными антителами — дали положительный результат: опухолевые клетки содержали ДНК ВПЧ16, мРНК E6/E7, а также онкобелок E7 ВПЧ16 [2, 4, 9, 12].

В 2005 г. больной проведена БЦЖ-терапия по месту жительства. В 2007 г. ее дважды, в мае и ноябре, госпитализировали в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по поводу рецидивов (до 10 мелких экзофитных папиллярных опухолей диаметром до 1,0 см на задней стенке мочевого пузыря). В обоих случаях выполнялась ТУР мочевого пузыря. Согласно гистологическому заключению, имели место папиллярные разрастания переходо-клеточного РМП 1-й степени анаплазии в пределах слизистого и подслизистого слоев; прорастания в мышечный слой выявлено не было. В дальнейшем больной проведен курс внутривезикулярной химиотерапии доксорубицином. В ходе контрольной цистоскопии в сентябре 2008 г. выявлен рецидив и

проведена резекция мочевого пузыря. Удаленная опухоль представляла собой переходо-клеточный РМП 1-й степени анаплазии с разрастанием в пределах слизистой оболочки.

В очередной раз больная поступила в отделение урологии РОНЦ в апреле 2009 г. с рецидивом РМП. При цистоскопии в области правой стенки и треугольника Льюто обнаружено 2 стелющихся опухолевых образования диаметром 1,0 см в области шейки слева — участок деформированной слизистой размером 1,0 см. Больной проведена расширенная кольпоскопия с помощью видеокольпоскопа 3MV ("Leisegang", Германия). Эпителий влажной части шейки матки осмотрен после обработки его 3% раствором уксусной кислоты для лучшей визуализации эпителия, вовлеченного в диспластический процесс. Помимо этого, эпителий шейки матки обработали раствором Люголя для выявления йоднегативных незрелых клеток, не содержащих гликоген (так называемая проба Шиллера). Из цервикального канала получены образцы клеток для последующей детекции ДНК ВПЧ в ПЦР, а также приготовлены мазки на стеклах Histobond для постановки иммуноцитохимических тестов. Выполнена ТУР мочевого пузыря. Небольшие фрагменты опухолевой ткани использованы для детекции ДНК ВПЧ с помощью ПЦР, для иммуногистохимических исследований и для получения первичной культуры клеток РМП *in vitro*.

В целях получения первичной культуры клеток РМП *in vitro* фрагмент опухолевой ткани поместили в стерильный 0,25% раствор трипсина, через 12 ч удалили трипсин центрифугированием и добавили к осадку ~ 1,0 мл среды для культивирования (среда RPMI с L-глутамином, 2 мМ, и 20% эмбриональной телячьей сыворотки). Клеточную суспензию пропитировали в течение 1 мин, после чего перенесли в пластиковый флакон Greiner (емкостью 25 мл) и довели объем среды до 5,0 мл. В дальнейшем 2 раза в неделю ~ 1/2 среды меняли на свежую.

Для иммуногисто/цитохимической детекции онкобелка E7 ВПЧ 16 использовали мышиные моноклональные антитела Invitrogen, клон 8C9, для выявления клеточного белка p16^{INK4a} — мышиные моноклональные антитела DakoCytomation. Процедуры подготовки препаратов, окрашивания и учета результатов реакции не отличались от описанных нами ранее; результаты учитывали только при получении реакции с антителами в положительном контроле — на препаратах из образцов РШМ или РМП, которые ранее давали положительную реакцию в аналогичных тестах [2, 11].

Детекцию ДНК ВПЧ типов высокого риска в РМП, клетках эпителия шейки матки и в среде культивирования клеток РМП проводили в двух вариантах. Первым этапом выявляли наличие ДНК ВПЧ 12 типов высокого риска — 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (где вирусы первых двух типов — наиболее частые этиологические агенты РШМ) — при помощи ПЦР в режиме реального времени, используя набор "АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL", разработанный в ФГУН ЦНИИЭ. Далее проводили верификацию полученных результатов при помощи набора "АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL" производства ФГУН ЦНИИЭ. Во всех случаях контролем валидности клинического материала служила амплификация эндоген-

ного внутреннего контроля — участка β -глобинового гена, праймеры на который входят в состав указанных наборов. Были также использованы все положительные и отрицательные контроли, предусмотренные в тест-системах. На втором этапе проверяли наличие ДНК ВПЧ в гнездовой ПЦР с литературными праймерами к наиболее консервативной части генома ВПЧ, гену L₁, последовательно Mu 09/11 [8] и GP 5—6 [10]. Второй способ позволяет обнаруживать практически любые, включая на сегодня не описанные наукой, типы ВПЧ.

Удаленная при операции опухолевая ткань была представлена переходно-клеточным РМП 2-й степени анаплазии (см. рис. 1, на вклейке). ДНК ВПЧ типов высокого риска в этой ткани отсутствовала. Иммуногистохимические исследования образца РМП на наличие в его клетках вирусного онкобелка E7 ВПЧ 16 и клеточного белка p16^{INK4a}, являющегося маркером ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза, также дали отрицательные результаты.

При кольпоскопии признаков цервикальной эпителиальной неоплазии обнаружено не было, отмечена возрастная атрофия эпителия с ослаблением и неравномерностью окрашивания йодом (см. рис. 2, на вклейке). Клетки эпителия шейки матки не содержали ДНК ВПЧ типов высокого риска. В клетках вагинального мазка не были обнаружены ни белок E7 ВПЧ16 (см. рис. 3, на вклейке), ни p16^{INK4a} (см. рис. 4, на вклейке).

Из фрагмента опухолевой ткани была получена первичная культура, представленная редкими, распластанными звездчатыми эпителиоподобными клетками. В течение первых 3 нед культивирования в ней изредка встречались округлые, слабо прикрепленные к подложке клетки, что соответствовало, по-видимому, митозам. В результате в культуре сформировалось несколько небольших колоний, состоящих примерно из 100—150 клеток. Проведенная на этой стадии проверка среды культивирования на присутствие в ней ДНК ВПЧ дала отрицательные результаты. Позже делящиеся клетки исчезли, и через 2,5 мес культура прекратила свое существование.

Среди результатов, полученных при обследовании больной X. по поводу очередного рецидива РМП в 2009 г., данные, свидетельствующие об отсутствии ДНК ВПЧ именно в опухолевой ткани (включая культуру клеток *in vitro*), заслуживают специального внимания. Анализ, которым была подвергнута первичная опухоль в 2004 г., на предмет ее возможных ассоциаций с ВПЧ были комплексными. Все использованные тесты — ПЦР с двумя парами праймеров к гену L₁, ПЦР в реальном времени с праймерами к гену E7, ПЦР с обратной транскрипцией, а также независимые иммуногистохимические исследования с двумя разными антителами — дали положительный результат: опухолевые клетки содержали ДНК ВПЧ 16, мРНК E6/E7, а также онкобелок E7 ВПЧ16 [2, 4, 9, 12]. Представленный нами ранее пример диффузного окрашивания образца РМП антителами к белку E7 иллюстрировал результаты иммуногистохимического теста на опухолевой ткани, удаленной именно у больной X. в 2004 г. [2]. Комплексность данных, свидетельствующих об ассоциации первичного РМП с ВПЧ16 у больной X., служит осно-

ванием для исключения ложнопозитивного их характера. Отрицательные результаты исследований на наличие ДНК ВПЧ и экспрессию вирусного генома в РМП, полученные при рецидиве заболевания в 2009 г., дают основание предполагать возможность каких-то принципиальных отличий роли ВПЧ при уротелиальном канцерогенезе по сравнению с его ролью в генезе РШМ. В последнем случае геном ВПЧ персистирует в клетках цервикального эпителия, а непрерывная экспрессия вирусных онкогенов E6 и E7 является необходимым условием злокачественного превращения этих клеток [6, 13]. В пользу такого предположения свидетельствуют и некоторые отмеченные нами ранее особенности экспрессии вирусного онкобелка E7 в клетках уротелия [2]. Возможно, данные, представленные в настоящей работе, в какой-то мере проливают свет на причины затруднений, с которыми встретились исследователи при попытках выяснить роль ВПЧ в возникновении РМП. Случай больной X. не опровергает гипотезу о причастности ВПЧ к этиологии РМП. Не исключено, что при уротелиальном канцерогенезе в сочетании с известными факторами риска — определенными профессиональными вредностями, канцерогенами, поступающими в организм при курении (все эти факторы присутствуют в анамнезе больной X.), — какую-то роль играют и ВПЧ. Представляется целесообразным в этой связи изучить роль ВПЧ типов высокого риска в возникновении РМП на экспериментальной модели *in vitro*, а именно получить культуру клеток нормального уротелия, внести в эти клетки геном вируса и пронаблюдать в динамике экспрессию вирусных генов, с одной стороны, и клеточных генов, нарушение экспрессии которых характерно для генеза РШМ, с другой. Такое исследование могло бы включать и сочетанное воздействие на клетки уротелия ВПЧ и химических канцерогенов.

Таким образом, настоящая работа, предпринятая с целью повторного, комплексного обследования больной ВПЧ 16 — позитивным РМП и учета гинекологического статуса этой больной, дала неожиданный результат: рецидив РМП оказался ВПЧ-негативным. Утрате ВПЧ в клетках рецидивных опухолей, возможно, способствовали БЦЖ-терапия и внутривульварная химиотерапия. В этих условиях отсутствие у больной генетического материала ВПЧ в шейке матки, а также предраковых изменений в этом органе не является неожиданным.

Представляется целесообразным продолжить исследование роли ВПЧ в уротелиальном канцерогенезе с привлечением экспериментальной модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э., Морозов А. А. и др. // Онкоурология. — 2008. — № 1. — С. 34—35.
2. Волгарева Г. М., Завалишина Л. Э., Головина Д. А. и др. // Арх. пат. — 2009. — Вып. 1. — С. 29—30.
3. Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю. // Арх. пат. — 2002. — Вып. 6. — С. 16—18.
4. Cheng S., Hsiao L., Jung S., Volgareva G. M. // 25-th International Papillomavirus Conference. — Malmö, Sweden, 2009. — P. 14.09.
5. Fabrin M., Penna C., Pieralli A. et al. // Gynecol. Oncol. — 2008. — Vol. 109, N 1. — P. 59—64.
6. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. — Vol. 90. Human papillomaviruses. — Lyon, 2007.

7. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. // Int. J. Cancer. — 2001. — Vol. 92. — P. 276—284.
8. Resnick R. M., Cornekissen M. T. E., Wright D. K. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82. — P. 1477—1484.
9. Trofimova O., Kuevda D., Shipulina O. et al. // 25-th International Papillomavirus Conference. — Malmo, Sweden, 2009. — P. 29.58.
10. Van den Brule A. J. C., Snijders P. J. F., Gordijn R. I. J. et al. // J. Gen. Virol. — 1990. — Vol. 71. — P. 173—181.
11. Volgareva G., Zavalishina L., Andreeva Y. et al. // BMC Cancer. — 2004. — Vol. 4. — P. 58. <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=1533939>.
12. Volgareva G. M., Zavalishina L. E., Golovina D. A. et al. // Tumor markers research perspectives / Ed. G. A. Sinise. — New York, 2007. — P. 135—143.
13. zur Hauzen H. // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 690—698.

Поступила в редакцию 15.12.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.5-006.81.03:577.21]-073.537

А. И. Сендерович¹, А. М. Строганова¹, М. А. Пятницкий², Я. В. Вишневецкая³, А. И. Карселадзе³

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПИГМЕНТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИИ

¹Лаборатория молекулярной патологии, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ²НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва, Погодинская ул., д. 10; ³отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме. Изучено 20 образцов доброкачественных пигментных новообразований кожи, из них 9 интрадермальных и 11 сложных невусов. С помощью реакции флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) была произведена оценка копийности генов *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), *CCND1* (11q13). Анализ полученных данных не выявил в невусах значимых изменений, характерных для меланомы. Однако нами было установлено наличие прямой корреляции между копийностью генов *MYB* и *RREB1*, а также тот факт, что количество гена *MYB* наиболее часто отклоняется от нормы. Кроме того, была выявлена зависимость между числом копий гена *MYB* и глубиной слоя эпидермального покрова. Было показано, что в случаях интрадермального невуса копийность генов *CCND1* и *MYB* варьирует больше, чем в случаях сложного невуса.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, меланома

Summary. Twenty samples of benign pigmented neoplasms of the skin, including 9 intradermal nevi and 11 complex ones, were investigated. Fluorescence *in situ* hybridization was used to detect the copy number of the *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), and *CCND1* (11q13) genes. Analysis of the findings revealed no significant changes characteristic of melanoma in the nevi. However, the authors established that there was a direct correlation between the copy number of the *MYB* and *RREB1* genes and that the amount of the *MYB* gene most frequently deviated from the normal values. In addition, a relationship was found between the number of *MYB* gene copies and the depth of the epidermal layer. In cases of an intradermal nevus, the copy numbers of the *CCND1* and *MYB* genes were shown to vary more greatly than in cases of a complex nevus.

Key words: molecular genetic diagnosis, melanoma.

Меланома кожи является одним из наиболее злокачественных новообразований человека. В последнее время большое количество исследований посвящено изучению молекулярно-генетических нарушений при меланоцитарных поражениях кожи. С помощью метода сравнительной геномной гибридизации, который служит для обнаружения и картирования изменений числа копий ДНК, было установлено, что меланома и невус значительно отличаются друг от друга по набору изменений в области ДНК [5, 6]. Выявление генетических нарушений является важным фактором при диагностике меланоцитарных опухолей, а также может помочь в установлении генетических механизмов прогрессирования меланомы.

Результаты, полученные с помощью сравнительной геномной гибридизации, целесообразно

применить в клинической практике. Для этого можно использовать реакцию флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-реакция), которая на сегодняшний день является одним из оптимальных методов визуализации нарушений генома. В качестве флюоресцентного красителя была предложена смесь зондов LSI *RREB1*/LSI *MYB*/LSI *CCND1*/CEP6 ("VYSIS", США), в которой флюорофором мечены гены, роль которых доказана в развитии меланоцитарной неоплазии, а также гены, ответственные за злокачественную трансформацию клеток: *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), *CCND1* (11q13) [7].

Ген *RREB1* (Ras Responsive Element Binding Protein 1) расположен в локусе 6p25, на коротком плече хромосомы 6. Белок *RREB1* является транскрипционным фактором, который вовлечен в RAS/RAF-опосредованную клеточную дифференцировку, участвует в регуляции транскрипции p53 в ответ на повреждение ДНК. Показано, что "молчание" гена *RREB1* снижает экспрессию p53 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [8].

Протоонкоген *Myb* расположен в локусе 6q22-23, на длинном плече хромосомы 6, кодирует ядерный белок, вовлеченный в регуляцию транскрипции, и играет важную роль в пролиферации гематопоэтических клеток.

Ген *CCND1* расположен в локусе 11q13 и кодирует циклин D1, который в комплексе с циклинза-

Сендерович Анастасия Ильинична — мл. науч. сотр., лаб. молекулярной патологии, отд-ние патологической анатомии опухолей человека, тел.: +7(495) 324-17-49, e-mail: a.senderovich@mail.ru; Строганова Анна Михайловна — науч. сотр., лаб. молекулярной патологии, отд-ние патологической анатомии опухолей человека, тел.: +7(495) 324-17-49; Пятницкий Михаил Алексеевич — канд. биол. наук, мл. науч. сотр.; Вишневецкая Яна Владимировна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отд-ние патологической анатомии опухолей человека, тел.: +7(495) 324-60-46; Карселадзе Аполлон Иродионович — проф., зав. отд-нием патологической анатомии опухолей человека, тел.: +7(495) 324-93-69.