

к медианной светимости пептида. Ведь наличие яркого пятна сильно увеличивает среднюю светимость и мало увеличивает медианную светимость. При этом пептидный пиксель без артефакта обладает одинаковой средней и медианной светимостью. Соответственно логарифм отношения средней к медианной светимости равен нулю.

Экспериментально было получено, что при фильтрации пептидов с уровнем шума (логарифм отношения средней к медианной светимости) менее 0,01 коэффициенты корреляции приблизились к единице. Таким образом, путем избавления от 5% записей уровень информативности эксперимента был улучшен.

Используемый нами метод иммуносигнатур выдает светимость 10 000 пептидных последовательностей, на основе которых должно приниматься решение об отнесении пациента к той или иной группе. Соответственно анализ такого большого количества параметров затруднен. Следовательно, необходимо существенно сократить выборку входных параметров на несколько порядков без существенного уменьшения информативности.

Для достижения поставленной задачи был выбран метод доверительных интервалов. То есть, целью численного эксперимента стало выявление наиболее значимых пептидных последовательностей. Выявление таких последовательностей должно позволить осуществить классифицирование между разными группами пациентов.

Анализ данных показал, что разные эксперименты для одного и того же пациента показывают разную среднюю светимость пептидных последовательностей. В качестве маркеры были использованы пиксели ЕМРТУ. Данные пиксели не содержат пептидов и соответственно должны при сканировании выдавать минимальное значение светимости, близкое к нулю. Естественно, что при разных экспериментах ЕМРТУ должны обладать одинаковой светимостью. Также светимости пептидных последовательностей должны быть больше светимостей ЕМРТУ.

В соответствии с изложенными выше условиями исходные данные подверглись нормализации. В соответствии с разработанной формулой определялась разность между медианной светимостью пептида и медианной светимостью фонового свечения около пептидной последовательности. Затем определялось отношение полученной разности к средней светимости ЕМРТУ. На основании полученных нормализованных данных рассчитывались средние значения светимости пептидов и стандартное отклонение.

В результате проведенных исследований были выявлены пептиды, которые для всех пациентов в пределах одной группы имеют стабильное значение светимости с малым отклонением. Таким образом, для группы пациентов с диагнозом С50 «Злокачественное новообразование молочной железы» было выявлено 20 характерных пептидов, однозначно относящихся пациента к данной группе.

В дальнейшем построение классификационной модели на основе полученных характерных пептидов не представляет сложности.

Шановал А.И.^{1,2}, Подлесных С.В.¹, Колосова Е.А.¹, Требухов А.В.¹, Щербаков Д.Н.¹, Джонстон С.А.², Петрова В.Д.³, Шойхет Я.Н.⁴, Лазарев А.Ф.^{3,4}

АНАЛИЗ РЕПЕРТУАРА АНТИТЕЛ (ИММУНОСИГНАТУР) С ПОМОЩЬЮ ПЕПТИДНЫХ МИКРОЧИПОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Российско-Американский противораковый центр; ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул, Россия; ²Институт Биодизайна, Центр инноваций в медицине, университет штата Аризона, США; ³Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Барнаул, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Ранняя диагностика может значительно снизить заболеваемость и смертность от рака. К сожалению, современные методы диагностики, которые включают визуализацию опухоли и тестирование отдельных биомаркеров, не могут обеспечить определения заболевания на достаточно ранней стадии, когда существующие методы лечения наиболее эффективны. В настоящее время много ресурсов направляется на обнаружение новых биомаркеров и формирование на их основе панелей биомаркеров, которые могут обеспечить постановку диагноза на ранней стадии, выбор оптимального лечения и мониторинг рецидивов заболевания. Однако из-за гетерогенности опухолей трудно представить, что один или несколько специфических маркеров-молекул могут обеспечить надежную диагностику. Альтернативой общепринятой парадигмы определения биомаркеров является анализ изменения репертуара антител. Наличие антител в сыворотке онкологических больных, распознающих опухолеассоциированные антигены (tumor associated antigens – ТАА) было описано многими исследовательскими группами. Обнаружение специфических антител, продуцируемых в ответ на молекулярные изменения, сопровождающие развитие злокачественных новообразований, может обеспечить эффективный подход к их ранней диагностике. Технология, разработанная в институте Биодизайна университета штата Аризона, обеспечивает мультиплексный подход к тестированию разнообразия гуморального иммунного ответа (иммуносигнатур) за счет применения массива 10 тыс. пептидов со случайными аминокислотными последовательностями, расположенными на поверхности микрочипа. Для теста требуется меньше одного микролитра сыворотки. Использование микрочиповой технологии обеспечивает простой, воспроизводимый и информативный метод для анализа репертуара антител в клинических лабораториях, который может быть применен для диагностики онкологических заболе-

ваний. Использование массива пептидов со случайными аминокислотными последовательностями позволяет определять изменения репертуара антител, не ограничиваясь специфичностью к известным опухолеассоциированным антигенам. Идеология технологии иммуносигнатур заключается в определении панели пептидов, реагирующих на антитела, находящиеся в сыворотках онкологических больных. Основная гипотеза предполагает, что репертуар антител, присутствующих в циркуляции (иммуносигнатуры) у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, различается. Мы считаем, что использование иммуносигнатур может не только обеспечить раннюю диагностику онкологических заболеваний, но и поможет при классификации биологических подтипов опухолей.

*Шойхет Я.Н., Гофман А.А., Лазарев А.Ф.,
Лазарева Д.Г., Мальцева М.В.*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA 1*, *BRCA 2* ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»,
г. Барнаул, Россия

Ежегодно в мире регистрируется 10 млн новых случаев рака и более 6,2 млн случаев смерти от заболеваний этой группы. От 5 до 40% злокачественных новообразований всех анатомических локализаций имеют наследственную этиологию, и этот процент возрастает в связи с ростом общей заболеваемости.

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкологической патологией у женщин. Как в мире, так и в России, несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ, в течение последних десятилетий заболеваемость, распространенность и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту.

В последние годы установлено, что возникновение РМЖ связано с нарушением генетического и гормонального контроля над ростом клеток в молочной железе. Именно эти нарушения определяют степень злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии опухоли. Более того, было доказано, что кроме приобретенного заболевания существует еще и предрасположенность к развитию РМЖ. Таким образом, было выделено понятие наследственные опухолевые синдромы.

Наследственный РМЖ является самой частой разновидностью семейных онкологических заболеваний. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5–10%.

В нашу научно-исследовательскую работу было включено 1177 женщин, из них 377 женщин с верифицированным РМЖ, количество близких родствен-

ников в данной группе с раком молочной железы, яичника, желудка и кишечника было 3 и более; 350 женщин со sporadическим РМЖ; 150 женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, из которых у 110 в ходе исследования выявлен РМЖ; 300 женщин – без онкологической патологии. В ходе работы определялись факторы риска, молекулярно-генетические маркеры наследственной предрасположенности к РМЖ.

В молекулярно-генетической лаборатории КГБУЗ Алтайского краевого онкологического диспансера пациентам, включенным в научно-исследовательскую работу, было проведено исследование крови на определение наличия мутаций в генах *BRCA 1*, *BRCA 2*. Из 577 человек положительный результат был получен у 45, что составляет 13,1% от общего количества обследованных.

Основной целью нашей работы является формирование программ скрининга и профилактики развития наследственных форм рака.

*Шойхет Я.Н.^{1,3}, Петрова В.Д.^{2,3}, Синкина Т.В.^{2,3},
Димитриади Ю.Н.², Михеева Н.А.², Соколова Е.А.²,
Клейменова Н.В.², Шаповал А.И.¹, Лазарев А.Ф.^{1,2,3}*

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОСИГНАТУР. ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹ФГОУ ВПО «Алтайский государственный университет»,
²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»;

³Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; г. Барнаул, Россия

Актуальность ранней диагностики злокачественных новообразований не вызывает сомнений, так как показатели онкологической заболеваемости и смертности занимают ведущие лидирующие позиции. В 2014 г. был организован Российско-Американский противораковый центр (РАПРЦ) на базе Алтайского государственного университета и Алтайского краевого онкологического диспансера совместно с Алтайским филиалом РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Российская Федерация) и Центром инновационной медицины Университета штата Аризона (США).

Целью деятельности РАПРЦ является организация и проведение фундаментальных и прикладных научных исследований в области биологии и медицины, а более конкретно – поиск методики для ранней диагностики рака.

Основными направлениями деятельности РАПРЦ является разработка и валидация инновационных технологий ранней диагностики онкологических заболеваний с использованием иммуносигнатур.