

Тезис № 230

## Возможный механизм опухолевой супрессии, опосредуемый микроРНК miR-124-3p

Д.М. Зайченко<sup>1</sup>, О.Ю. Лисина<sup>1</sup>, А.А. Московцев<sup>1</sup>,  
А.М. Бурденный<sup>1</sup>, В.И. Логинов<sup>1</sup>, И.В. Пронина<sup>1</sup>,  
Е.А. Филиппова<sup>1</sup>, Т.П. Казубская<sup>2</sup>,  
Э.А. Брага<sup>1</sup>, А.А. Кубатиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Актуальность.** Образование злокачественных опухолевых клеток (канцерогенез) сопровождается изменениями транскриптома, включая экспрессию микроРНК, что обуславливает перестройку функциональной активности и фенотипа клеток.

**Цели и задачи** – ранее нами на выборке первичных опухолей рака молочной железы были показаны возросшая частота метилирования промоторов генов *MIR-124-1*, *MIR-124-2*, *MIR-124-3* и отрицательная корреляция между уровнями экспрессии miR-124-3p и биоинформатически предсказанной ее мишени мРНК *BCL2*.

**Материалы и методы.** Для анализа функциональной значимости связи miR-124-3p и мРНК *BCL2* в клеточной линии рака молочной железы MCF-7 была оверэкспрессирована зрелая форма miR-124-3p методом трансфекции клеток искусственно синтезированными РНК-дуплексами (40 нМ). Обнаружено достоверное снижение уровня мРНК *BCL2* в 1,3 раза. Для уточнения характера взаимодействия miR-124-3p и мРНК *BCL2* был проведен биотин-пулдаун с последующей ПЦР-РВ. Для этого клетки трансфицировали микроРНК-дуплексами, смысловая цепь которых на 3'-конце была ковалентно связана с биотином через алифатический шестиуглеродный линкер. Анализ фракции РНК, преципитированной на покрытых стрептавидином магнитных частицах, показал обогащение мРНК *BCL2* по сравнению с нетрансфицированными клетками, что может указывать на прямой характер взаимодействия miR-124-3p и мРНК *BCL2*.

В целях уточнения функциональной роли miR-124-3p в клетках MCF-7 нами было проведено полнотранскриптомное исследование оверэкспрессии с помощью платформы Affymetrix и анализ Gene Set Enrichment Analysis (GSEA).

**Результаты и обсуждение.** Были определены более 120 процессов (при FDR < 5%), активируемых в трансфицированных клетках, а также 32 процесса, снижающих свою активность (при FDR < 5%). Согласно результатам GSEA, оверэкспрессия hsa-miR-124-3p в клетках MCF-7 приводит к модулированию чувствительности к гормональным стимулам, снижению активности провоспалительных путей, а также к активации окислительного фосфорилирования. Известно,

что опухолевые клетки часто используют гликолиз, в том числе аэробный, при этом снижение интенсивности окислительного фосфорилирования приводит к развитию устойчивости к апоптозу. Мы предположили, что при увеличении уровня miR-124-3p в клетках MCF-7 может происходить согласованное изменение экспрессии целого ряда генов, в том числе и повышение уровня через подавление мимиками miR-124-3p генов-ингибиторов клеточного дыхания, в результате чего в клетках может происходить активация клеточного дыхания, сопровождающаяся изменениями продукции активных форм кислорода. Проведенный анализ показал, что трансфицированные miR-124-3p-клетки достоверно отличаются по уровню продукции активных форм кислорода от контрольных клеток (в том числе трансфицированных cell-miR-67-3p, mock-контролей). Также для популяции трансфицированных miR-124-3p-клеток нами обнаружено увеличение потенциала митохондриальной мембраны.

**Выводы.** Таким образом, гиперметилирование промоторов генов *MIR-124-1*, *MIR-124-2*, *MIR-124-3* при раке молочной железы может приводить к снижению экспрессии зрелой формы miR-124-3p, ассоциированному с целым рядом функциональных эффектов, среди которых увеличение уровня экспрессии ее мишени – антиапоптотического гена *BCL2*, модулирование клеточного дыхания, что в целом будет способствовать опухолевой прогрессии.

Тезис № 035

## Полиморфизм электроэнцефалографических паттернов электрического эпилептического статуса у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями

А.Ю. Захарова, Т.В. Кудинова, Е.В. Стефанкина,  
Е.А. Тихомирова, Ю.В. Демидова  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России, Москва

**Актуальность.** Электроэнцефалография (ЭЭГ) в настоящее время приобретает большое значение для определения функциональной активности головного мозга у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Наибольший интерес представляет диагностика эпилептического статуса (ЭС), являющегося ургентным состоянием. Согласно классификации, принятой ILAE в 2015 г., по этиологии следует различать истинный ЭС, являющийся проявлением эпилепсии, и симптоматический статус, возникающий при различных церебральных процессах. У детей онкогематологического профиля встречается преимущественно симптоматический статус, возникающий

вследствие острой токсической энцефалопатии, нейроинфекций, острого нарушения мозгового кровообращения, абстинентного синдрома и т. д.

**Цели и задачи** – выявить особенности ЭЭГ-диагностики ЭС у детей с ОГЗ и иммунологическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные ЭЭГ-исследований с паттерном ЭС 17 пациентов в возрасте от 1 месяца до 21 года (средний возраст –  $6,6 \pm 1,2$  года, соотношение мальчиков и девочек – 1:1,125). Проводился видео-ЭЭГ-мониторинг с использованием 21-канального компьютерного электроэнцефалографа «Энцефалан 9» (Россия). Расположение электродов по международной системе «10-20». Использовались монополярный с объединенным референтным электродом и биполярный продольный монтаж.

**Результаты и обсуждение.** У 16 из 17 пациентов ЭС являлся симптоматическим и только у 1 девочки инициальный статус был обусловлен дебютом симптоматической эпилепсии.

У 1 больного с тяжелой формой детского церебрального паралича, симптоматической эпилепсией, диагноз бессудорожного ЭС был выставлен на основании данных ЭЭГ-мониторинга, проведенного пациенту на фоне течения ветряночного энцефалита. У 2 детей с клиникой заторможенности при проведении ЭЭГ-мониторинга был выявлен паттерн диффузного ритмического синхронизированного дельта-замедления с постоянным включением эпикомплексов типа «острая–медленная волна», что соответствует бессудорожному ЭС. У 1 пациента с угнетением сознания после аноксического повреждения ЦНС (Шкала комы Глазго 3) на ЭЭГ были выявлены эпизоды паттерна «разряд–угнетение», чередующиеся с эпизодами дельта-замедления с продолженной локальной эпилептиформной активностью, что было расценено как паттерн ЭС.

Таким образом, у 4 из 17 пациентов был выявлен бессудорожный ЭС. У 7 больных выявлена генерализованная форма (2 – с тонической, 4 – с тонико-клонической и 1 пациент – с миоклонической формами), у 6 пациентов регистрировался статус фокальных приступов. При генерализованных конвульсивных формах, также как и при бессудорожном ЭС, картина ЭЭГ была крайне полиморфна. В 2 случаях регистрировались периодические латерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs), у 1 пациента – паттерн «разряд–угнетение», у 4 – мультифокальная полиморфная эпи-активность, эпизоды ритмизированной активности различных диапазонов, вспышки генерализованной эпи-активности с эпизодами постразрядной депрессии.

**Выводы.** По данным ЭЭГ-мониторинга, диагностика фокальных форм ЭС не представляет сложностей и характеризуется наличием продолженной

эпилептиформной активности в определенном локусе. Паттерны ЭЭГ при генерализованном статусе и бессудорожном ЭС, наоборот, крайне полиморфны и могут включать в себя как эпилептиформные графоэлементы, так и продолженную ритмическую активность, периодические паттерны, чередование различных паттернов.

При возникновении различных судорожных состояний, при подозрении на развитие бессудорожного ЭС, необходимо в кратчайшие сроки провести ЭЭГ-мониторинг для диагностики ЭС для выбора тактики лечения.

*Тезис № 064*

## **KIR-типирование как дополнительный критерий при подборе донора для неродственной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами**

**В.В. Захарова<sup>1</sup>, Ж.Б. Шеховцова<sup>1</sup>, О.А. Шрагина<sup>1</sup>,  
Е.В. Райкина<sup>1</sup>, А.Г. Кочетов<sup>2</sup>,  
Л.Н. Шелихова<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр кардиологии»  
Минздрава России, Москва*

**Актуальность.** Совместимость донора и реципиента по HLA-антигенам является самым важным критерием, который учитывается при проведении алло-ТГСК. К настоящему времени опубликованы многочисленные, хотя и довольно противоречивые, результаты исследований влияния KIR-генотипа донора на исходы различных типов ТГСК.

**Цели и задачи** – изучить влияние KIR-генотипа НК-клеток неродственных доноров и потенциальной НК-аллореактивности на риск развития рецидива и выживаемость в выборке пациентов с ОМЛ и ОЛЛ после проведения неродственной алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** В анализ включены 64 пациента с диагнозами ОМЛ и ОЛЛ в полной клинико-гематологической ремиссии, получившие первую алло-ТГСК с TCR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup>-деплецией лимфоцитов от полностью HLA-идентичных ( $n = 51$ ) и частично HLA-идентичных ( $n = 13$ ) неродственных доноров. У всех больных использовали МАК. Источником трансплантата являлись мобилизованные ПСКК. Пациентам и их донорам проведено HLA-типирование по низкому и высокому разрешению, по результатам которого для аллелей HLA-A\*, -B\* определены эквивалентные им серологические группы Bw4 и Bw6, все аллели HLA-C\* поделены на группы C1 и C2. Всем донорам проведено молекулярно-генетическое KIR-