

ДИАГНОСТИКА

УДК: 616.355-006-632.15

¹Б.А. Апсаликов, ¹З.А. Манамбаева, ²Г. Кошпесова, ¹А.А. Жоламанова,
¹Н.С. Жумаканова, ¹А.О. Оразбаева, ¹А.К. Кайырхан

¹Государственный медицинский университет города Семей

²Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии

Частота мутаций гена TP53 в регионе радиоэкологического неблагополучия как фактор риска развития рака молочной железы

Аннотация. С целью определить взаимосвязи частоты мутаций в гене TP53 с семейным и радиоэкологическим анамнезом РМЖ в регионе радиоэкологического неблагополучия обследованы 250 женщин в возрасте от 40 до 80 лет. В это число вошли 190 больных раком молочной железы и 60 практически здоровых лиц. Все обследованные были распределены в зависимости от наличия семейного и анамнеза РМЖ и радиационного анамнеза, а также по возрасту.

Ключевые слова: рак молочной железы; радиоэкологический анамнез; семейный анамнез.

Актуальность. Рак молочной железы имеет в течение последних десятилетий выраженную динамику к увеличению распространенности как в нашей стране, так и во всем мире [1,2]. В то же время, снижается частота и роль в структуре онкологической заболеваемости таких форм, как рак пищевода, желудка, почек [3,4]. Причины этого различны и изучены недостаточно. Однако с высокой степенью достоверности установлены некоторые факторы риска рака молочной железы, наличие которых может служить причиной его преимущественного развития. К ним относятся экологические факторы, наличие генетических особенностей в различных популяциях, заключающиеся в высокой частоте мутаций определенных генов, особенности образа жизни [5,6]. Данные факторы могут интерферировать друг с другом, создавая условия для формирования популяций с повышенным риском общей онкозаболеваемости и развития конкретных злокачественных новообразований. К таковым обычно относят группы лиц, проживающих в условиях экологического неблагополучия [7].

Наиболее часто к числу генов, связанных с риском развития новообразований, относят регуляторные гены, определяющие условия клеточного роста или гибели. Среди последних одним из наиболее изученных является ген TP53, являющийся ключевым регулятором клеточных процессов, ведущим постоянный надзор за состоянием генома и устраняющим потенциально опасные в плане злокачественной трансформации клетки. Под контролем TP53 находится свыше 300 генов, отвечающих за активацию таких жизненно важных процессов, как репликация, репарация, апоптоз, антиоксидантная защита и др.

Выявлено множество нелетальных мутаций в различных участках данного гена, которые связаны с риском развития распространенных опухолей [8]. Их встречаемость различна. Рак молочной железы относится к числу наиболее частых [9,10].

В зоне радиоэкологического неблагополучия Семипалатинского испытательного полигона проживало и

проживает большое число лиц, непосредственно подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, или являющихся потомками облученных. В обеих этих когортах риск генетических нарушений выше, чем у лиц без отягощенного радиоэкологического анамнеза [11]. Соответственно, данные нарушения могут влиять на вероятность развития злокачественных новообразований.

Цель исследования - Определить взаимосвязи частоты мутаций в гене TP53 с семейным и радиоэкологическим анамнезом рака молочной железы в регионе радиоэкологического неблагополучия.

Материалы и методы. Исследование проведено на клинической базе Регионального онкологического диспансера г.Семей. Генетические исследования проведены в лаборатории генетики Института терапии Сибирского отделения РАМН.

Всего обследовано 250 женщин в возрасте от 40 до 80 лет, различавшиеся в зависимости от наличия рака молочной железы, его семейного анамнеза, радиационного анамнеза и возраста.

В качестве основной группы выделены женщины, больные РМЖ, с наличием семейного анамнеза развития злокачественной опухоли данной локализации. В данную группу включены 125 человек, обследованные в 2013-2015 гг., в возрасте от 40 до 78 лет (средний возраст – 64,3±2,5 года). Первичное выявление РМЖ у обследованных данной группы имело место в период 2007-2015 гг. Семейный анамнез был прослежен в течение 1 предшествующего поколения у 37 женщин (29,6%), 2 поколений – у 59 женщин (47,2%) и 3 и более поколений – у 29 женщин (23,2%).

Дифференцированный в зависимости от генетических предикторов анализ течения заболевания в период лечения и ранних исходов был проведен в подгруппе из 72 человек, у которых первичный диагноз РМЖ был выставлен в 2013-2015 гг.

В качестве группы сравнения были обследованы 65 больных РМЖ, у которых не имелось семейного анамнеза данного заболевания в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст 65,5±2,3 года). Временные промежутки включения в исследование и проспективного обследования в группах были аналогичными.

Основная группа была распределена на 2 подгруппы – с наличием радиоэкологического анамнеза, в том числе семейного, включающего воздействие излучения в средних и высоких дозах (более 500 мЗв), и без такового. В первую подгруппу вошли 60 пациенток. Среди них выявлен достаточно высокий процент находящихся в молодом возрасте (30,0%, в т.ч. младше 45 лет – 13,3%).

В категорию непосредственно облученных вошли

41,7% женщин, потомков – 58,3%. В большей части случаев наблюдались потомки облученных первого поколения в возрасте старше 50 лет. Не исключено также, что они сами подвергались длительному воздействию ионизирующего излучения в малых дозах в результате проживания на ранее контаминированных территориях.

Среди пациенток основной группы подгруппы без отягощенного радиозкологического анамнеза в возрасте до 50 лет находились 21,5% обследованных, а старше 60 лет – 38,5%. Наибольшее число пациенток приходилось на группу 51-60 лет.

В отношении основной группы, в структуре которой были выделены непосредственно облученные и их потомки в данной подгруппе женщин с семейным анамнезом, были выделены две категории – сравнения 1 (старше 60 лет), соответствующая непосредственно облученным, и категория 2 (младше 60 лет), соответствующая их потомкам. В первую вошли 38,5% обследованных, во вторую – 61,5%. В группе больных РМЖ без семейного и радиозкологического анамнеза (65 женщин в возрасте от 43 до 77 лет) наиболее многочисленной возрастной категорией оказалась 61-70 лет, на втором месте – 51-

60 лет. Кроме того, имелось достаточно много пациентов, у которых РМЖ был выявлен в возрасте старше 70 лет (23,1%). Численность больных младшей возрастной категории оказалась меньшей, чем в основной группе (13,8%). В результате в подгруппу сравнения 1 (лица по возрасту соответствующие непосредственно облученным с семейным анамнезом) вошли 58,5% обследованных данной группы, а в подгруппу, адекватную потомкам – только 41,5%. В данной группе распределение пациентов по клиническим стадиям также было аналогичным основной.

Контрольную группу составили 60 женщин без злокачественных новообразований и семейного анамнеза РМЖ в возрасте от 42 до 79 лет (средний возраст $69,1 \pm 2,5$ года).

Определяли наличие мутаций гена TP53 (rs1042522).

Статистический анализ проводили по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Граничным уровнем для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. Всего наличие мутации rs1042522 было выявлено в 41 случае из 250 (16,4%). Распределение частоты мутаций по выделенным группам в

Таблица 1 – Частота мутаций гена TP53, среди обследованных в зависимости от группы

Группа обследованных	Всего	С наличием мутации	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным и радиозкологическим анамнезом	60	16	26,7	20,3-33,7
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радио-экологического)	65	10	15,4	10,9-19,9
Женщины с РМЖ без семейного и радиозкологического анамнеза	65	12	18,5	13,1-24,6
Женщины без РМЖ	60	3	5,0	2,5-7,6

зависимости от наличия РМЖ, семейного и радиозкологического анамнеза представлено в таблице 1.

В общей группе обследованных были зарегистрированы четкие и статистически значимые различия в первую очередь по параметру наличия рака молочной железы. Так, частота выявленных мутаций у обследованных с сочетанием семейного анамнеза РМЖ и отягощенного радиозкологического анамнеза была в 5,3 раза выше, чем у женщин без РМЖ ($p < 0,001$). Аналогичные различия с группой женщин с семейным анамнезом и без радиозкологического анамнеза составили 3,08 раза ($p = 0,004$). В то же время, у женщин с РМЖ без семейного и радиозкологического анамнеза частота мутаций была умеренно выше. Различия с группой без РМЖ составили 3,69 раза

($p = 0,003$). Различия между группами женщин с РМЖ оказались статистически значимыми только в случае наличия и отсутствия радиозкологического анамнеза при наличии семейного (соотношение частот равнялось 1,71, $p = 0,031$). Эти данные представляются отчасти парадоксальными, поскольку не прослеживается прямого влияния отягощенного радиозкологического анамнеза на частоту выявленных мутаций у женщин с РМЖ.

Для уточнения причины этого мы провели анализ связи частоты мутаций с непосредственным облучением и наличием негативных радиозкологических факторов в семейном анамнезе. В таблице 2 представлены данные о выявленных мутациях у лиц старшей группы (непосредственно облученных), в таблице 3 – у женщин без

Таблица 2 – Частота мутаций гена TP53 среди обследованных старшего возраста в зависимости от группы

Группа обследованных	Всего	С наличием мутации	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным анамнезом, облученные	25	6	24,0	19,7-30,5
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радиозкологического)	30	4	13,3	9,6-17,5
Женщины с РМЖ без семейного и радиозкологического анамнеза	35	4	11,4	8,2-15,8
Женщины без РМЖ	30	3	10,0	7,7-12,6

личного, но с наличием семейного радиоэкологического анамнеза.

У непосредственно облученных отмечалось резкое превышение частоты мутаций над всеми остальными

подгруппами. Так, статистически значимыми были различия с группой пациенток с семейным анамнезом (в 1,8 раза, $p=0,043$), без семейного и радиоэкологического анамнеза (в 2,1 раза, $p=0,031$) и с группой обследованных

Таблица 3 – Частота мутаций гена TP53 среди обследованных младшего возраста в зависимости от группы

Группа обследованных	Всего	С наличием мутации	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным и радиоэкологическим анамнезом	35	10	28,6	23,6-35,2
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радиоэкологического)	35	6	17,1	12,7-23,3
Женщины с РМЖ без семейного и радиоэкологического анамнеза	30	8	26,7	20,4-33,6
Женщины без РМЖ	30	0	0,0	-

без РМЖ (в 2,4 раза, $p=0,027$). Между всеми остальными группами статистически значимых различий не было.

Несколько иная картина характеризовала частоту мутаций у обследованных женщин молодого возраста. Интересным является практическое равенство выявленных частот в группах больных с наличием семейного и радиоэкологического анамнеза и отсутствием такового. Наиболее высокий показатель характеризовал первую группу, но различия со второй указанной составили только 1,07 раза. Зато при наличии семейного и отсутствии прослеживаемого радиоэкологического анамнеза частота выявления мутаций гена TP53 оказалась существенно ниже. Различия с первой группой составили 1,67 раза ($p=0,047$), со второй – 1,56 раза ($p=0,049$). У женщин без РМЖ в этой возрастной подгруппе мутации выявлено не было.

Обсуждение результатов. Воздействие ионизирующего излучения считается ведущей причиной развития вновь образующихся мутаций в человеческой популяции [12]. Наиболее опасным компонентом в спектре излучений, действующих на человечество в целом, принято считать антропогенное. Во-первых, этот компонент имеет наиболее неравномерное распределение, локализуясь главным образом на территориях ядерных испытаний и радиоэкологических катастроф. Во-вторых, воздействие антропогенного ионизирующего излучения часто происходит с относительно высокой дозой нагрузки, а также сопровождается действием других негативных факторов [13]. В-третьих, изотопный состав антропогенных

источников излучения в большинстве случаев способствует их накоплению в живых организмах, в том числе у человека [14]. В-четвертых, природные источники, как представляется, вызывают повышение радиорезистентности организмов, популяций, длительно обитающих на территории их действия, тогда как антропогенные воздействуют на «неподготовленные» организмы [15].

В нашем исследовании наиболее высокие показатели распространенности мутаций были выявлены у облученных лиц. Определенным недостатком исследования может быть признано отсутствие анализа частоты мутаций у облученных без рака молочной железы и акцент на выявлении лиц с семейным анамнезом. Данные особенности работы были связаны с необходимостью ограничения объема исследования в связи с ограниченными возможностями. Однако увеличение частоты мутаций этого гена у облученных лиц известно [16].

Особенности частоты мутаций гена TP53 у лиц различных возрастных групп свидетельствуют, во-первых, об их накоплении в популяции, проживающей на территории радиоэкологического неблагополучия, и, во-вторых, о преимущественной роли в развитии РМЖ у облученных, а не при отягченном семейном анамнезе. Сочетание генетических факторов, формирующихся при воздействии ионизирующего излучения и семейных, как мы полагаем, во многом определяет повышение частоты рака молочной железы в регионе семипалатинского испытательного полигона.

Список литературы

1. Арзыкулов Ж.А., Игисинов С.И., Сейтказина Г.Д. Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2003. – №1. – С.11-24.
2. Hogben R.K. Screening for breast cancer in England: a review // *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.*- 2008.-Vol.20, N 6.- P.545-549.
3. Hu Y., Fang J.Y., Xiao S.D. Can the incidence of gastric cancer be reduced in the new century? // *J. Dig. Dis.* -2013.- Vol.14, N 1.-P.11-15.
4. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities // *World J. Gastrointest. Oncol.*- 2014.- Vol. 6, N 5.- S.112-120.
5. Cornejo-Moreno B.A., Uribe-Escamilla D., Salamanca-Gómez F. Breast cancer genes: looking for BRACA's lost brother // *Isr. Med. Assoc. J.*- 2014.- Vol. 16, N 12.-S.787-92.
6. Dieterich M., Stubert J., Reimer T. et al. Influence of lifestyle factors on breast cancer risk // *Breast. Care. (Basel)*. -2014.- Vol.9, N 6.-S.407-14.
7. Ahmadian M., Samah A.A. Application of health behavior theories to breast cancer screening among Asian women // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*- 2013.- Vol.14, N 7.- S.4005-13.
8. Duffy M.J., Synnott N.C., McGowan P.M. et al. p53 as a target for the treatment of cancer // *Cancer Treat. Rev.*- 2014.- Vol.40, N 10.-S.1153-1160.
9. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution // *Ann. Oncol.* -2015.- Vol.26, N 7.-S.1291-9.
10. Sheikh A., Hussain S.A., Ghori Q. et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.*- 2015.- Vol.16, N 6.-S.2177-2185.
11. Shevchenko V.A. Integral estimation of genetic effects of ionizing radiation // *Radiats Biol Radioecol.* -1997.- Vol.37, N 4.-P.569-76.
12. Pandey B.N., Kumar A., Tiwari P., Mishra K.P. Radiobiological basis in management of accidental radiation exposure // *Int. J. Radiat. Biol.*- 2010.- Vol. 86, N 8.- P.613-35.
13. Manti L., D'Arco A. Cooperative biological effects between ionizing radiation and other physical and chemical agents // *Mutat. Res.* -2010.- Vol.704, N 1-3.- P.115-22.
14. Laurier D., Hill C. Cancer risk associated to ionizing radiation // *Rev. Prat.*- 2013.- Vol.63, N 8.-S.1126-1132.
15. Tang F.R., Loke W.K. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability // *Int. J. Radiat. Biol.*-2015.-91, N 1.- S.13-27.
16. Mirzayans R., Andrais B., Scott A., Wang Y.W., Murray D. Ionizing radiation-induced responses in human cells with differing TP53 status // *Int. J. Mol. Sci.*- 2013.- Vol. 13-14, N 11.-S.22409-35.

Тұжырым

¹Б.А. Апсаликов, ¹З.А. Манамбаева, ²Г. Кошпесова,
¹А.А. Жоламанова,
¹Н.С. Жумақанова, ¹А.О. Оразбаева, ¹А.К. Кайырхан
¹Государственный медицинский университет
 города Семей

²Научно-исследовательский институт радиационной
 медицины и экологии

Радиоэкологиялық жағымсыз аймақтарда сүт безі обыры дамуының қауіп факторы ретінде TP53 гені мутациясының жиілігі

Радиоэкологиялық жағымсыз аймақтарда сүт безі
 обыры дамуы мен TP53 гені мутациясының жиілігінің бай-
 ланысын зерттеу мақсатымен радиоэкологиялық және
 жанұялық анамнезі бар 40 жас пен 60 жас аралығындағы
 250 әйел тексерілді. Бұл санға 190 омырау безі обы-
 рымен сырқаттанған әйел және 60 салыстырмалы сау
 әйел енгізілген. Барлық зерттелген адамдар жанұялық,
 радиоэкологиялық анамнезіне және жасына байланысты
 бөлінді.

Түйінді сөздер: сүт безі обыры; радиоэкологиялық
 анамнез; жанұялық анамнез.

Summary

¹B. A. Apsalikov, ¹Z. A. Manambaeва, ²G. Koshpesova,
¹N.S. Gumakanova,
¹A. O. Orazbaeva, ¹A. K. Kairkhan
¹Semey State Medical University
²Scientific-Research Institute for Radiation
 Medicine and Ecology

The frequency of TP53 mutations in the region of radio ecological trouble as a risk factor for breast cancer

To determine the relationship of frequency of mutations
 in the TP53 gene with family and radioecological history of
 breast cancer in the region radiological trouble surveyed
 250 women aged 40 to 80 years. This number included
 190 breast cancer patients and 60 healthy individuals. All
 subjects were divided according to the presence of family
 history and breast cancer and radiation history, and age.

Key words: breast cancer; radioecological anamnesis;
 family anamnesis.