

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», lena_sav@tut.by

²УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г.Гродно», Беларусь,
ludmilabg@mail.ru

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком яичников. Сокращение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», способствует, возможно, повышению риска развития неоплазии в яичнике, как и широкое применение гормональных препаратов с лечебной и заместительной целью, ожирение. Несмотря на то, что исследования по проблеме рака яичников занимают одно из ведущих мест в онкогинекологии, этиологические факторы и конкретные патогенетические механизмы этого заболевания остаются до конца не выясненными. Особенностью рака яичников является то, что продолжительное время он протекает бессимптомно, и у подавляющего большинства пациенток диагностируется поздно. Встречаясь реже, чем рак эндометрия и рак шейки матки, рак яичников имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей. Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 35-40%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя – 41%, пятилетняя – 35% [1]. Отсутствие специфической симптоматики, универсального высокоинформативного неинвазивного метода ранней диагностики злокачественных опухолей яичников, недостаточная информативность ультразвукового метода и опухолевых маркеров диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении. В последнее время решение этих задач во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака яичников и выявление лиц с потенциально высоким риском заболеть этой формой рака среди родственников. С позиции современных знаний роль наследственных факторов в процессе возникновения рака не всегда трактуется однозначно. И все же сегодня большинством ученых признается тот факт, что рак как болезнь не наследуется. Наследственность влияет только на большую или меньшую предрасположенность организма к возникновению опухоли. Она создает тот фон, на котором канцерогенные и модифицирующие факторы окружающей человека среды и образа жизни могут реализоваться в виде злокачественной опухоли того или иного органа. Подтверждается это исследованиями по изучению заболеваемости злокачественными опухолями среди однояйцевых близнецов. Вероятность развития у второго близнеца такой же опухоли, которой страдает первый, во много раз превышает средний популяционный риск [2]. Самые первые сообщения о наследственном раке появились в Древнем Риме (около 100 года н.э.) и касались рака молочной железы. Первые документированные сведения о наследственном раке опубликовал в 1866 году Вгоса. Эти работы были посвящены раку молочной железы и имели для него особое значение, так как касались 10 случаев рака молочной железы в четырех поколениях родственников его жены. На сегодняшний день в литературе описано около 200 наследственных онкологических синдромов и для многих из них установлены первичные молекулярные дефекты, локализация мутантных генов, а ДНК-диагностика стала рутинным методом исследования в ходе верификации генетического диагноза. К числу таких заболеваний относятся рак молочной железы и рак яичников. Ген BRCA1 (Breast Cancer Associated Gene1) был картирован на длинном плече 17 хромосомы и в 1994 году был выделен с использованием позиционного клонирования. Последующие работы с этим геном показали, что мутация BRCA1 имеется в семьях с ранним началом заболевания раком яичников и/или раком молочной железы. BRCA1 экспрессируется во многих тканях, включая яичники и молочные железы. Он кодирует белок, состоящий из 1836 аминокислот. С молекулярно-

генетической точки зрения функция гена BRCA1 до конца еще не выяснена. Установлено, что этот ген участвует в контроле целостности генома, он представляет собой рецессивный ген-супрессор и обеспечивает регуляцию клеточной пролиферации. Потеря такой роли вследствие поломки гена может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клетки. Потеря экспрессии BRCA1 коррелирует с усилением пролиферации и увеличением размеров опухоли. К настоящему времени получена существенная информация о структуре, функции и распространенности в популяциях гена BRCA1. Идентифицировано более 300 мутаций различных типов, локализованных в различных областях гена BRCA1, которые дают очень высокий риск возникновения рака яичников. Риск развития онкопатологии у носителя мутации ассоциирован с возрастом и в 30-50 раз выше, чем в общей популяции. Средний возраст проявления наследственного рака яичников в среднем на 10 лет меньше, чем в общей популяции. Вместе с тем, мутации *de novo* возникают в гене BRCA1 очень редко и это, вероятно, объясняет «эффект основателя», когда в этнически гомогенных популяциях всего несколько мутаций составляют абсолютное большинство повреждений гена BRCA1. Частота встречаемости определенных мутаций гена BRCA1 отличается в различных популяциях населения. Установлено, что делеция двух нуклеотидов в экзоне 2 BRCA1 - 185delAG является мажорной мутацией в популяции евреев ашкенази (большинство евреев Европы и Северной Америки). У 39% женщин, страдающих раком яичников и молочной железы, проявившихся в возрасте до 50 лет, обнаруживается эта мутация [3]. В то же время в популяции Великобритании эти мутации обнаруживаются только у 3% женщин, заболевших раком молочной железы в возрасте до 35 лет [4]. В России, Польше, Венгрии наиболее частой является мутация 5382insC в гене BRCA1. Установлено, что в Польше более чем в 90% случаев обнаруживаются три основные наследственные мутации BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 C61G, что широко используется в ДНК-диагностике и позволяет снизить стоимость исследований [5]. В целом в Европе популяционная частота мутаций в генах BRCA1 составляет 0,2-2%. Это означает, что в среднем около 2% населения Европы подвержены риску развития рака яичников только за счет этих мутаций. Распространенность мутаций гена BRCA1 в общей популяции населения Беларуси неизвестна.

Цель исследования. Установление частоты встречаемости основных наследственных мутаций гена BRCA1 (5382insC, 4153delA, C61G) в популяции населения Гродненской области.

Материалы и методы исследования. Изоляция ДНК из образцов пуповинной крови выполнена методом солевой экстракции. Проведено исследование 853 образцов пуповинной крови новорожденных (417 девочек и 436 мальчиков), родившихся в УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г.Гродно» и УЗ «Гродненский областной перинатальный центр» в 2010-2011гг. ДНК-тестирование проводилось методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определялись три основные наследственные мутации BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 C61G. Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в Лаборатории Генетики и Патоморфологии Поморского медицинского университета г. Щетин (руководитель – профессор Я. Любински) в рамках договора о научном сотрудничестве.

Результаты. Мутации в гене BRCA1 были обнаружены у 9 новорожденных (1,06%). Наиболее распространенной среди населения Гродненской области является мутация BRCA1 5382insC, так как она была обнаружена в 7 случаях (0,82%). Было установлено по одному случаю носительства мутации BRCA1 4153delA (0,12%) и мутации BRCA1 C61G (0,12%). Из 9 детей мутация BRCA1 5382insC выявлена у 4 девочек и 3 мальчиков, мутации BRCA1 4153delA и мутации BRCA1 C61G – у мальчиков. Таким образом, распространенность трёх основных наследственных мутаций в гене BRCA1 среди населения Гродненской области среди женского и мужского населения составляет 0,96% и 1,15% соответственно.

Проведенные исследования выявили высокую частоту носительства мутации 5382insC гена BRCA1 у населения Гродненской области, что может свидетельствовать о достаточно выраженном «эффекте основателя». Отягощенная наследственность по раку молочной железы и раку яичников передаётся через поколения как по женской, так и по мужской линии, что объясняет отсутствие в семейном анамнезе у ряда онкологических больных данных о случаях заболеваний у близких родственников. ДНК-диагностика мутаций обеспечивает подтверждение генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, оценку риска развития патологии у прямых родственников, позволяет определить тактику ведения, возможность профилактики и ранней диагностики. Однократное генетическое тестирование имеет

пожизненную информационную ценность. Если до недавнего времени не могло быть и речи о первичной профилактике рака яичников, то сегодня благодаря появлению новых диагностических молекулярно-генетических технологий и, основываясь на накопленных данных о факторах риска, эта задача может решаться в отношении наследственного рака в будущих поколенияхотягощенных раком семей.

Литература:

1. Урманчеева, А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 7-13.
2. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies / P. Lichtenstein [et al] // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 252, №3. – P. 184-205.
3. BRCA1 and BRCA 2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer / R. Moslehi [et al] // J. Hum. Genet. - 2000. -№ 66. –P. 1259-1272.
4. Contribution of BRCA 1 mutations to ovarian cancer / J.F. Stratton [et al] //N. Engl. J. Med. - 1997. - № 336. – P. 1125-1130.
5. Hereditary ovarian cancer in Poland / J. Menkiszak [et al] // Int. J. Cancer. -2003. - № 106.- P. 942-945.