

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(16)

2016 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.16.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 17,25. Уч.-изд. л. 8,7.
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.пс.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надзыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклаев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2016

№ 2(16)

2016

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- О.А. Сердюкова, М.Г. Шитикова, О.В. Пархоменко, Е.В. Бредихина**
Современные аспекты патогенеза и клиники атопического дерматита 5
- Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец**
Клинические аспекты гипергомоцистеинемии 12
- Ю.И. Ярец**
Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности 21

Медико-биологические проблемы

- Л.И. Ляско, Е.В. Воронцова, Ю.З. Артамонова**
Методы коррекции симптомов психической дезадаптации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период 35
- В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, А.Е. Силин**
Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1, BRCA2 и CHEK2 40
- А.С. Портянко, К.Г. Рукша, П.А. Перевощиков, С.Н. Русак М.Ю. Малько, Ю.В. Горгун**
Экспрессия различных посттрансляционных модификаций С-концевой последовательности α -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника 48
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева**
Распространенность соматических мутаций генов JAK2 и CALR в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями 56
- А.А. Чешик, И.В. Вейалкин, А.В. Рожко**
Заболеваемость лейкозами в Республике Беларусь 62

Клиническая медицина

- Л.С. Ковальчук, Л.П. Ковальчук**
Медицинский озон в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 70

Reviews and problem articles

- O.A. Serdyukova, M.G. Shitikova, O.V. Parkhomenko, E.V. Bredikhina**
Modern aspects of the pathogenesis and clinics of atopic dermatitis
- E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**
The clinical aspects of hyperhomocysteinemia
- Y. Yarets**
Acute and chronic wound healing: the peculiarities of pathogenesis

Medical-biological problems

- L. Lyasko, E. Vorontsova, Y. Artamonova**
Correction methods of mental dysadaptation symptoms within liquidators of Chernobyl accident in a long-term period
- V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin**
Clinico-morphological features of breast cancer in patients with germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations
- A. Portyanko, K. Ruksha, P. Peravoshchykay, S. Rusak, M. Malko, J. Gorgun**
Expression of different posttranslational modifications of the C-terminal sequence of α -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases
- A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva**
The prevalence of JAK2 and CALR somatic gene mutations within the group of patients with chronic myeloproliferative diseases
- A.A. Cheshik, I.V. Veyalkin, A.V. Razhko**
Leukemia incidence rates in the Republic of Belarus

Clinical medicine

- L.S. Kovalchuk, L.P. Kovalchuk**
Medical ozone in the rehabilitative treatment of patients with coronary heart disease

- О.В. Мурашко, О.К. Доронина, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко**
Анализ показателей цитокинов при лечении кистозных доброкачественных опухолей яичников 78
- Н.А. Некрасова, Е.Л. Товажнянская, Г.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**
Некоторые аспекты эндотелиальной дисфункции у пациентов молодого возраста со спондилогенной вертебрально-базиллярной недостаточностью 85
- Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик**
Узловая патология у детей Гомельской области по данным скрининга 91
- Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Синицын**
Трехлетний анализ клинико-функциональных результатов имплантаций интрастромальных колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом 96
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, В.Д. Селькина, М.Г. Русаленко**
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы как дополнительные ранние маркеры развития метаболического синдрома 101
- А.В. Селицкий, О.П. Кезля, Д.И. Карпович, Н.Л. Курьян**
Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости 109

Обмен опытом

- О.В. Готько, Л.А. Державец**
Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников 116
- Л.А. Квиткевич, М.А. Назарова, А.Н. Стожаров, А.Р. Аветисов**
Итоги работы и перспективы развития кафедры радиационной медицины и экологии. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС 124

O.V. Murashko, O.K. Doronina, Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko
The analysis of cytokine indices in the treatment of benign cystic ovarian tumors

N. Nekrasova, E. Tovazhnyanskaya, G. Galinovskaya, A. Tsukanov
Some aspects of endothelial dysfunction within the patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik
Nodular goiter in children Gomel region according to screening

N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva, M.V. Sinitsyn
The three-year analysis of clinical and functional results of intrastromal MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus

I.G. Savasteeva, Y.I. Yarets, V.D. Selkina, M.G. Rusalenko
Nonalcoholic fatty liver and pancreas disease as additional early markers of the development of the metabolic syndrome

A.V. Sialitski, O.P. Kezlja, D.I. Karpovich, N.L. Kuryan
Modern opportunities and prospects of diagnosis of vascular disorders of complex segmentary and irregular fractures of tibial bone

Experience exchange

O.V. Gotko, L.A. Derzhavets
New features of laboratory assessment of the risk of tumor progression in ovarian cancer

L.A. Kvitkevich, M.A. Nazarova, A.N. Stozharov, A.R. Avetisov
Work results and development prospects of the department of radiation medicine and ecology. On the 30th anniversary of the Chernobyl disaster

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК С ГЕРМИНАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ *BRCA1*, *BRCA2* И *CHEK2*

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Проведен анализ клинико-морфологических характеристик рака молочной железы у 849 пациенток, в том числе в группах с мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*. Выполнено сравнение групп между собой и с группой без мутаций. Для пациенток с мутациями гена *CHEK2* были характерны опухоли с более высокой клинической стадией и большим размером, менее характерны опухоли с негативным статусом по рецепторам эстрогена и с двойным негативным рецепторным статусом, чем для пациенток с мутациями гена *BRCA1*. Подгруппа пациенток с мутацией *BRCA1* 5382insC отличалась от подгруппы с мутациями *BRCA1* 300T>G, 4153delA, 185delAG в 3 раза большей частотой присутствия рака молочной железы и/или яичников в семейном анамнезе.

Ключевые слова: рак молочной железы; *BRCA1*; *BRCA2*, *CHEK2*; герминальные мутации; клинико-морфологические характеристики

Введение

На сегодняшний день 5-15% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) относят к наследственной форме заболевания. Установлено, что наследственный РМЖ (НРМЖ) обусловлен герминальными мутациями ряда генов, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и обладающих неполной пенетрантностью. При этом наибольшее значение имеют герминальные мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, которые выявляются в 20-40% случаев семейного РМЖ и ассоциированы с высоким пожизненным риском развития РМЖ, составляющим 60-85% [1]. Заметный вклад в формирование предрасположенности к РМЖ в европейских странах вносят также мутации гена *CHEK2*, несмотря на их среднюю пенетрантность и не самую высокую распространенность [2].

В многочисленных публикациях приведены данные об отличиях НРМЖ, ассоциированного с носительством мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, от sporadического РМЖ по клинико-морфологическим признакам, что может быть использовано при выборе тактики лечения пациенток с наследственным заболеванием.

Более молодой возраст пациенток на момент выявления РМЖ – один из первых признаков, который был связан с наличием герминальных мутаций гена *BRCA1*. Для пациенток с мутациями *BRCA1* характерен повышенный риск развития первично-множественного РМЖ (ПМ РМЖ), как контрлатерального, так и ипсилатерального [3]. Опухоли с *BRCA1*-мутациями чаще имеют степень дифференцировки G3 и солидное строение, характеризуются высоким митотическим индексом, значительной лимфоидной инфильтрацией, повышенной частотой участков некроза по сравнению со sporadическим контролем [4].

Показано, что в группе носителей мутаций *BRCA2* менее дифференцированные опухоли встречались чаще, чем у пациенток без мутаций [5], однако это наблюдение не подтверждено в других работах. Также в одном из исследований было обнаружено преобладание опухолей с меньшей степенью дифференцировки среди пациенток с мутацией 1100delC гена *CHEK2* [2].

Опухоли носителей *BRCA1* мутаций отличаются по экспрессии гормональных рецепторов от sporadического РМЖ. По

опубликованным данным 63-90% всех случаев РМЖ с мутациями гена *BRCA1* характеризуется отсутствием рецепторов эстрогена (ER). Такая же зависимость обнаружена и для экспрессии рецепторов прогестерона (PR) [6]. С другой стороны, экспрессия гормональных рецепторов при *BRCA2*-ассоциированном раке, вероятно, не отличается от спорадического контроля [4]. В то же время есть данные, что опухоли носителей мутации 1100delC гена *CHEK2* чаще рецепторно-положительные, чем при отсутствии мутаций [2].

В отдельных исследованиях показано, что экспрессия рецепторов HER2/neu реже выявляется у носителей *BRCA1* и *BRCA2* мутаций по сравнению с пациентками без мутаций. При этом во многих работах установлено, что опухоли, развивающиеся у носителей *BRCA1* мутаций, чаще имеют тройной негативный рецепторный статус (ER-, PR- и HER2/neu-), чем у носителей *BRCA2* мутаций и при спорадическом РМЖ [4]. По результатам профилирования экспрессии генов на микрочипах *BRCA1*-мутантные опухоли кластеризуются вместе с опухолями базального подтипа, к которому относят трижды негативные опухоли [7].

Анализ гистологических типов опухолей у носителей мутаций гена *BRCA1* показывает, что у большинства из них развиваются инвазивные протоковые карциномы и чаще встречается РМЖ медуллярного типа (до 9-11%), чем у носителей мутаций гена *BRCA2* (3%) и пациенток без мутаций [8].

Клинико-морфологические особенности РМЖ, сопряженного с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, описаны во многих публикациях. При этом значительно меньше внимания уделено их анализу при наличии мутаций гена *CHEK2*, а также сопоставлению характеристик опухолей носительниц мутаций разных генов. Еще меньше публикаций приводят результаты сравнения опухолевого фенотипа у пациенток с разными мутациями одного гена, несмотря на то, что о таких различиях для мутаций *BRCA1* упомянуто в нескольких исследованиях [9, 10].

Целью настоящей работы был анализ клинико-морфологических характеристик РМЖ в группах пациенток с мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* и сравнение их как со случаями спорадического рака, так и между собой.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 849 взрослых пациенток с РМЖ из Гомельской области Республики Беларусь. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 49,0 лет (25% и 75% – 44,0 и 59,0 лет). Образцы ДНК выделяли из венозной крови пациенток, забранной после подписания формы информированного согласия. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие распространенных герминальных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, за исключением мутации 300T>G, осуществляли методом гетеродуплексного анализа, совмещенного с SSCP в полиакриламидном геле. Анализ мутации 300T>G гена *BRCA1* производили методом RFLP. Последовательность праймеров и условия ПЦР соответствовали описанным Friedman [et al.] [11]. Мутации гена *CHEK2* 1100delC и IVS2+1G>A тестировали посредством аллель-специфической ПЦР. Характеристики праймеров указаны в работах Cybulski [et al.] и Suspitsin [et al.] [12, 13].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета специализированных программ Statistica 6.0. Проверку соответствия нормальному распределению выполняли с применением критерия Шапиро-Уилка. Сравнение подгрупп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между группами по частоте качественных признаков определяли с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, либо точного критерия Фишера. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Критическим значением уровня значимости считали $p=0,05$ [14].

Результаты исследования

При анализе группы из 849 пациенток с РМЖ на наличие распространенных герминальных мутаций генов, связанных с развитием НРМЖ, были выявлены 87 носительниц мутаций гена *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 300T>G и 4153delA), в 3 случаях определена мутация гена *BRCA2* (6174delT) и у 13 пациенток были выявлены мутации гена *CHEK2* (1100delC и IVS2+1G>A). Еще одна из пациенток имела мутации одновременно двух генов *BRCA1* и *CHEK2*, она была исключена из анализа.

Медиана возраста в группе пациенток с мутациями гена *BRCA1* составила 44,5 лет (25% и 75% – 39,0 и 50,0 лет) и была близка к таковой у пациенток с мутациями гена *CHEK2* – 46,0 лет (25% и 75% – 45,0 и 48,0 лет). У пациенток с мутацией гена *BRCA2* медиана возраста была равна 51,0 лет (25% и 75% – 48,0 и 61,0 лет), что близко по значению к возрасту в группе пациенток без мутаций – 50,0 лет (25% и 75% – 44,0 и 60,0 лет). Статистически значимыми отличия в возрасте были лишь между группой пациенток с мутациями гена *BRCA1* и пациентками без мутаций, $p < 0,001$ (рисунок).

Взаимосвязь клиничко-морфологических характеристик опухолей с наличием мутаций гена BRCA1. Клиничко-морфологические особенности РМЖ определяли путем сопоставления доли пациенток, у которых первичные опухоли имели рассматриваемые признаки. Сравнивали группу из 87 пациенток с мутациями гена *BRCA1* и группу из 743 пациенток без мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

Было проведено сравнение по частоте клинических признаков РМЖ на основе TNM-классификации опухолей. В результате не установлено статистически значимых различий между группами по доле пациенток с распространенным опухолевым процессом T2-T4, доле пациенток с регионарным метастазированием N2-N3 и с II-IV клиническими стадиями опухолевого процесса.

У носительниц мутаций гена *BRCA1* статистически значимо чаще определялась низкая степень дифференцировки опухо-

лей G3 – в 69,5% случаев, по сравнению с пациентками без мутаций – в 45,4% случаев, ОШ=2,74 (95% ДИ 1,68-4,49), $p < 0,001$.

Изучаемые группы различались по частоте ПМ РМЖ. Доля пациенток, у которых выявлены несколько первичных опухолей молочной железы, была равна 24,1% при наличии мутаций, что статистически значимо больше, чем при отсутствии мутаций – 7,5%, ОШ=3,90 (95% ДИ 2,23-6,84), $p < 0,001$.

Выраженная лимфоидная инфильтрация опухолей (умеренная или сильная) встречалась среди пациенток с мутациями вдвое чаще, чем в группе пациенток без мутаций, соответственно в 57,1% и 28,5% случаев, ОШ=3,34 (95% ДИ 1,91-5,84).

У пациенток с мутациями гена *BRCA1* были выявлены особенности в отношении морфологического строения опухолей. Среди носительниц мутаций участки солидного строения опухоли встречались статистически значимо чаще (85,2%), а участки скirrosного и альвеолярного строения реже (39,3% и 14,8%) в сравнении пациентками без мутаций (56,9%, 59,0% и 27,8%, $p < 0,001$, $p = 0,003$ и $p = 0,029$ соответственно).

В нашей работе подтверждено преобладание опухолей рецепторно-негативного типа среди носительниц мутаций гена *BRCA1*. Негативные по рецепторам эстрогена опухоли у пациенток с мутациями встречались в 2,0 раза чаще, негативные по ре-

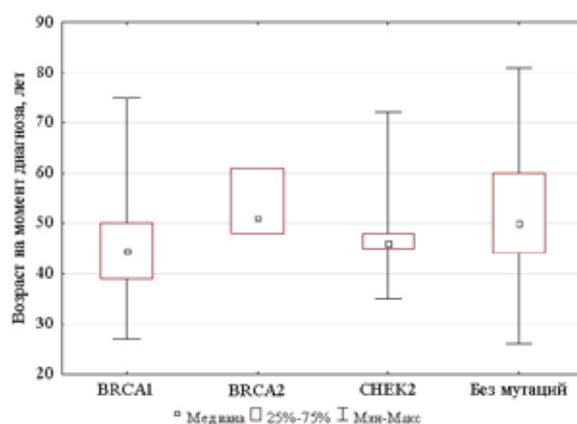


Рисунок – Возраст пациенток с РМЖ в зависимости от наличия мутаций анализируемых генов

цепторам прогестерона – в 1,8 раза чаще, чем в группе без мутаций. Двойной негативный рецепторный статус был в 2,3 раза более частым, а тройной негативный рецепторный статус в 6,0 раз более частым, различия в частотах статистически значимы при уровне значимости $p < 0,001$ (таблица 1).

Пациентки с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ характеризовались в 3,2 раза большей частотой развития первичных злокачественных опухолей другой локализации, чем пациентки со спорадическим РМЖ, соответственно 13,8% и 4,3%, ОШ=3,56 (95% ДИ 1,76-7,19). Наиболее частой локализацией опухолей у носительниц мутаций был рак яичников (РЯ), он определялся в 34,3 раза чаще, чем у пациенток без мутаций, в 10,3% и 0,3% случаев соответственно, ОШ=42,75% (95% ДИ 9,07-201,39).

Сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик РМЖ у носительниц различных мутаций гена BRCA1. Была проведена оценка частоты клинико-морфологических признаков РМЖ у носительниц разных мутаций гена *BRCA1*. Сравнили подгруппу из 66 пациенток, у которых была выявлена мутация 5382insC, с подгруппой из 21 пациентки, у которых была выявлена одна из мутаций 300T>G, 4153delA или 185delAG (8, 7 и 6 случаев соответственно). В результате между группами не было выявлено различий по возрасту пациенток и другим сравниваемым признакам, за исключением частоты наличия РМЖ / РЯ в семейном анамнезе. Доля пациенток с РМЖ / РЯ в семейном анамнезе в подгруппе с мутацией 5382insC составила

57,6%, тогда как в подгруппе с другими мутациями гена *BRCA1* она была равна 19,0%, что в 3 раза меньше, ОШ=0,17 (95% ДИ 0,05-0,57). Различия были статистически значимы, уровень значимости $p = 0,002$.

Взаимосвязь клинико-морфологических характеристик опухолей с наличием мутации 6174delT гена BRCA2. Так как мутация 6174delT гена *BRCA2* была выявлена лишь у трех пациенток, в этой группе проанализировать отличия от пациенток без мутаций по частоте клинико-морфологических характеристик опухолей не представлялось возможным. Однако следует отметить, что во всех трех случаях РМЖ был выявлен в возрасте более 40 лет. Две из трех пациенток по национальности относились к евреям-ашкенази, и у них отсутствовали другие признаки НРМЖ. У третьей пациентки был определен ПМ РМЖ в сочетании с РМЖ / РЯ в семейном анамнезе.

Взаимосвязь клинико-морфологических характеристик опухолей с наличием мутаций гена CHEK2. Клинико-морфологические характеристики РМЖ были сопоставлены между группой из 13 пациенток с мутациями гена *CHEK2* и группой из 743 пациенток без мутаций. Мутации IVS2+1G>A и 1100delC была выявлены соответственно у 8 и 5 пациенток.

По результатам анализа не было выявлено статистически значимых отличий между группами по доле пациенток с ПМ РМЖ, с возрастом ≤ 40 лет на момент диагноза и с семейным РМЖ / РЯ в анамнезе.

При анализе частоты клинических признаков РМЖ (таблица 2) в группе с

Таблица 1 – Рецепторный статус опухолей в зависимости от наличия у пациенток с РМЖ герминальных мутаций гена *BRCA1*

Рецепторный статус опухолей	Группа без мутаций	Группа с мутациями <i>BRCA1</i>	Уровень значимости	ОШ	95% ДИ
Негативный статус по рецепторам эстрогена ER-	30,3% (153/505)	60,9% (28/46)	<0,001	3,58	1,92-6,66
Негативный статус по рецепторам прогестерона PR-	35,1% (188/535)	63,8% (30/47)	<0,001	3,26	1,75-6,06
Двойной негативный рецепторный статус ER- PR-	24,8% (125/504)	56,5% (26/46)	<0,001	3,94	2,13-7,31
Негативный статус Her2/neu	32,3% (80/248)	52,6% (10/19)	0,070	2,33	0,91-5,97
Тройной негативный рецепторный статус	7,4% (16/215)	44,4% (8/18)	<0,001	9,95	3,45-28,72

мутациями установлено статистически значимое преобладание пациенток с распространенным опухолевым процессом Т2-Т4 в сравнении с группой без мутаций, ОШ=9,68 (95% ДИ 1,25-74,81). Эти результаты соответствуют опубликованным данным, полученным при изучении двух мутаций (IVS2+1G>A и 1100delC) гена *CHEK2* [15], но не согласуются с выводами, сделанными при анализе одной мутации 1100delC [16].

В группе с мутациями доля пациенток с опухолями, диагностированными на II-IV клинических стадиях (100,0%), была больше, чем в группе спорадического рака (71,0%). Также среди пациенток с мутациями опухоли низкой степени дифференцировки G3 встречались чаще (75,0%), чем среди пациенток без мутаций (45,4%), но статистическая значимость различий в этом случае не была подтверждена при оценке доверительного интервала ОШ. Не выявлено значимых отличий между группами по гистологическим и морфологическим характеристикам опухолей, а также по рецепторному статусу.

В группе с мутациями доля пациенток с первичными опухолями другой локализации – 23,1% была больше, чем в группе без мутаций: из 13 пациенток с мутациями у одной (7,7%), помимо РМЖ, развился РЯ, у двух пациенток (15,4%) был диагностирован рак щитовидной железы (РЩЖ). При этом в группе без мутаций доля пациенток с данным признаком составила 4,3%, в том числе с РЯ – 0,3%, с РЩЖ – 1,1%. Указанные различия были статистически значимыми при $p \leq 0,001$.

Сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик РМЖ

у носительниц мутаций генов BRCA1 и CHEK2. Были проанализированы данные 87 пациенток с мутациями гена *BRCA1* и 13 пациенток с мутациями гена *CHEK2*. Для двух клинических признаков были определены статистически значимые различия в частотах между группами – для доли пациенток с распространенностью опухолевого процесса Т2-Т4 и с II-IV клинической стадией. В обоих случаях доля пациенток с указанными признаками была больше среди носительниц мутаций гена *CHEK2* по сравнению с пациентками с мутациями гена *BRCA1*, $p=0,028$ и $p=0,018$ соответственно (таблица 3).

Также были определены статистически значимые отличия по доле пациенток с РМЖ / РЯ в семейном анамнезе, которая в группе с мутациями гена *BRCA1* 48,3% (42/87) была в 6,3 раза больше, чем при носительстве мутаций гена *CHEK2* 7,7% (1/13), ОШ=0,09 (95% ДИ 0,01-0,72), $p=0,006$.

Между группами носительниц мутаций генов *BRCA1* и *CHEK2* не выявлено статистически значимых различий в долях пациенток с различными гистологическими и морфологическими характеристиками опухолей. В то же время группы статистически значимо различались по доле пациенток, опухоли которых имели негативный статус рецепторов эстрогена ER- и двойной негативный рецепторный статус ER- PR-, $p=0,019$ и $p=0,050$ соответственно. Было установлено, что среди пациенток, имеющих мутации гена *CHEK2*, частота рецепторно-негативных опухолей была меньше, чем среди пациенток с мутациями гена *BRCA1* (таблица 4).

Несмотря на большую долю пациенток с первичными злокачественными опу-

Таблица 2 – Клинические характеристики РМЖ в зависимости от наличия у пациенток герминальных мутаций гена *CHEK2*

Клинические характеристики РМЖ	Группа без мутаций	Группа с мутациями <i>CHEK2</i>	Уровень значимости	ОШ	95% ДИ
Распространенность опухоли Т2-Т4	55,4% (408/737)	92,3% (12/13)	0,008	9,68	1,25-74,81
Регионарное метастазирование N2-N3	14,7% (108/736)	23,1% (3/13)	0,398	1,74	0,47-6,44
Степень дифференцировки G3	45,4% (319/703)	75,0% (9/12)	0,041	3,61	0,97-13,45
Клиническая стадия II-IV	71,0% (517/728)	100,0% (13/13)	0,022	-	-

Таблица 3 – Сравнение групп пациенток по частоте клинических характеристик РМЖ в зависимости от наличия мутаций генов BRCA1 или CHEK2

Характеристики РМЖ	Группа с мутациями BRCA1	Группа с мутациями CHEK2	Уровень значимости	ОШ	95% ДИ
Распространенность опухоли T2-T4	58,1% (50/86)	92,3% (12/13)	0,028	8,64	1,07-69,47
Регионарное метастазирование N2-N3	11,6% (10/86)	23,1% (3/13)	0,370	2,28	0,54-9,71
Степень дифференцировки G3	69,5% (57/82)	75% (9/12)	0,999	1,32	0,33-5,28
Клиническая стадия II-IV	69,9% (58/83)	100% (13/13)	0,018	11,77	0,67-205,7
ПМ РМЖ	24,1% (21/87)	15,4% (2/13)	0,727	0,57	0,12-2,79

хотя бы другой локализации в группе носительниц мутаций гена *CHEK2* (23,1%) по сравнению с пациентками с мутациями гена *BRCA1* (13,8%), отличие между рассматриваемыми группами не было статистически значимым.

Заключение

Таким образом, в результате выполнения работы были подтверждены ранее описанные в литературе особенности *BRCA1*-ассоциированного опухолевого фенотипа в сравнении со спорадическим раком. Кроме того, были проанализированы клинкоморфологические характеристики РМЖ у носительниц разных мутаций гена *BRCA1*. Было показано, что подгруппа пациенток с мутацией *BRCA1* 5382insC отличалась от подгруппы пациенток с мутациями 300T>G, 4153delA, 185delAG в 3 раза большей частотой присутствия РМЖ / РЯ в семейном анамнезе, $p=0,002$.

Было установлено, что среди пациенток с мутациями гена *CHEK2* чаще, чем в группе спорадического РМЖ, выявляются опухоли с распространенностью T2-T4 по TNM-классификации (в 1,7 раза, $p=0,008$) и на II-IV клинической стадии (в 1,4 раза,

$p=0,022$), более характерно развитие первичного рака другой локализации (в 5,4 раза чаще, $p<0,001$).

Определены отличия в характеристиках опухолей, ассоциированных с мутациями разных генов – *BRCA1* и *CHEK2*. Среди носительниц мутаций гена *CHEK2* доля пациенток, имевших опухоли с распространенностью T2-T4 и клинической стадией II-IV, была статистически значимо больше (в 1,6 и 1,4 раза, $p=0,028$ и $p=0,018$), а частота опухолей с негативным статусом по рецепторам эстрогена ER- и с двойным негативным рецепторным статусом ER- PR-, напротив, была меньше, чем среди пациенток с мутациями гена *BRCA1* (в 4,8 и 4,5 раз, $p=0,019$ и $p=0,050$ соответственно). Кроме того, у пациенток с мутациями гена *CHEK2* статистически значимо реже (в 6,3 раза, $p=0,006$), чем у пациенток с мутациями гена *BRCA1*, регистрировался РМЖ / РЯ в семейном анамнезе.

Библиографический список

1. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling / T. Ripperger [et al.] // *Europ. J. of Human Genetics.* – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 722-731.

Таблица 4 – Сравнение групп пациенток по рецепторному статусу опухолей в зависимости от наличия мутаций генов BRCA1 или CHEK2

Рецепторный статус опухолей	Группа с мутациями BRCA1	Группа с мутациями CHEK2	Уровень значимости	ОШ	95% ДИ
Негативный статус по рецепторам эстрогена ER-	60,9% (28/46)	12,5% (1/8)	0,019	0,09	0,01-0,81
Негативный статус по рецепторам прогестерона PR-	63,8% (30/47)	25,0% (2/8)	0,057	0,19	0,03-1,04
Двойной негативный рецепторный статус ER- PR-	56,5% (26/46)	12,5% (1/8)	0,050	0,11	0,01-0,97
Негативный статус Her2/neu	52,6% (10/19)	0% (0/3)	0,221	0,13	0,01-2,84
Тройной негативный рецепторный статус	44,4% (8/18)	0% (0/3)	0,257	0,18	0,01-3,91

2. Nevanlinna, H. The CHEK2 gene and inherited breast cancer susceptibility / H. Nevanlinna, J. Bartek // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, № 43. – P. 5912-5919.
3. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников [Электронный ресурс] : пособие для врачей / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева – М. : Рос. онкол. науч. центр, 2014. – Режим доступа: <http://dna-technology.ru/files/images/metodichki/posobie.pdf>. – Дата доступа: 21.12.2014.
4. Tan, D.S. Hereditary breast cancer: from molecular pathology to tailored therapies / D.S. Tan, C. Marchiò, J.S. Reis-Filho // *J. of Clinical Pathology*. – 2008. – Vol. 61, № 10. – P. 1073-1082.
5. Stratton, M.R. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium / M.R. Stratton // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, № 9064. – P. 1505-1510.
6. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type / W.D. Foulkes [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 2029-2034.
7. The complex relationship between BRCA1 and ERalpha in hereditary breast cancer / J.J. Gorski [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 1514-1518.
8. Chappuis, P.O. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer / P.O. Chappuis, V. Nethercot, W.D. Foulkes // *Seminars in Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 287-295.
9. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia / G. Plakhins [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 147.
10. Бит-Сава, Е.М. Генотип-фенотипические корреляции у больных раком молочной железы с мутациями BRCA1 (4153delA , 185delAG , 5382insC) / Е.М. Бит-Сава, В.Ф. Семиглазов, Е.Н. Имянитов // *Опухоли жен. репродуктив. системы*. – 2014. – № 2. – С. 8-11.
11. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families / L.S. Friedman [et al.] // *Nature Genetics*. – 1994. – Vol. 8, № 4. – P. 399-404.
12. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk / C. Cybulski [et al.] // *Cancer Research*. – 2004. – Vol. 64. – P. 2677-2679.
13. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele / E.N. Suspitsin [et al.] // *Med. Oncology*. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 828.
14. Халафян, А.А. *Statistica 6: статистический анализ данных: учебник* / А.А. Халафян. – 3-е изд. – М.: Бином: Бином-Пресс, 2007. – 503 с.
15. CHEK2-positive breast cancers in young Polish women / C. Cybulski [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12, № 16. – P. 4832-4835.
16. Tumour characteristics and prognosis of breast cancer patients carrying the germline CHEK2*1100delC variant / G.H. de Bock [et al.] // *J. of Med. Genetics*. – 2004. – Vol. 41, № 10. – P. 731-735.

V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin

CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF BREAST CANCER IN PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1, BRCA2 AND CHEK2 MUTATIONS

There has been performed the analysis of the clinico-morphological characteristics of breast cancer in 849 patients, including groups with mutations of the BRCA1, BRCA2 and CHEK2

genes. There has been performed the comparison of the groups with each other and with the group without the mutation. Spread tumors and tumors with higher clinical stage have been more common and tumors with negative estrogen receptor status and double-negative receptor status have been less common for patients with CHEK2 mutations than patients with BRCA1 mutations. The three times greater frequency of the presence of breast cancer and/or ovarian cancer in family history has been difference between the subgroups of patients with a 5382insC mutation and the subgroups with 300T> G, 4153delA, 185delAG mutations of the BRCA1.

Key words: *breast cancer; BRCA1; BRCA2, CHEK2; germline mutations; clinicomorphological characteristics*

Поступила: 28.08.16