

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(12)

2014 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)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.09.14.  
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 211 экз.  
Усл. печ. л. 15. Уч.-изд. л. 14,3.  
Зак. 1275.

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 Филиале БОРБИЦ  
РНИУП «Институт радиологии».  
220112, г. Минск,  
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

## Главный редактор

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), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (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), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

## Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (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), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

## Адрес редакции

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

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический  
центр радиационной медицины и  
экологии человека», 2014

№ 2(12)

2014

# 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**

- А.В. Рожко, А.А. Чешик**  
Заболееваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий (обзор литературы) 6

**Медико-биологические проблемы**

- А.П. Будина, А.С. Соловьев**  
Роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной аутофагии 14

- Е.Л. Есис, И.А. Наумов**  
Динамика заболеваемости органов репродуктивной системы женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства 21

- В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, Э.А. Надыров, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко**  
Анализ мутаций в кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Гомельской области Беларуси 27

- Е.В. Марцинкевич, Т.М. Лукашенко**  
Возможность применения соевого молока для коррекции нарушений микробиоценоза толстого кишечника крыс, вызванных употреблением глутамата натрия 34

- А.А. Печёнкин, А.А. Лызиков, С.А. Новиковская, Л.А. Мартемьянова**  
Ультраструктурные изменения пластических материалов при включении в артериальное русло 39

- А.Е. Филюстин, А.М. Юрковский, А.А. Гончар**  
Особенности дистрофических изменений тел поясничных позвонков в зависимости от их функционального предназначения 50

- Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**  
Относительная эффективность контрмер по критерию накопленной дозы внутреннего облучения 55

**Reviews and problem articles**

- A. Razhko, A. Cheshik**  
The incidence of leukemia in patients affected as a result of radiation accidents (review of literature)

**Medical-biological problems**

- A.P. Budina, A.S. Soloviev**  
The role of ARF tumor suppressor in activation of selective autophagy

- E.L. Esis, I.A. Naumov**  
Dynamics of incidence of reproductive system organs in women carrying out productive activity in chemical production

- V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko**  
The mutation analysis of the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Gomel region of Belarus

- E.V. Martsynkevich, T.M. Lukashenko**  
Use of soy milk correcting microbiocenosis colon of rats caused by the use of monosodium glutamate

- A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov, S.A. Novikovskaya, L.A. Martemyanova**  
Ultrastructural changes in the bloodstream vessels with plastic material

- A.E. Filyustsin, A.M. Yurkovskiy, A.A. Gontchar**  
Features of degenerative changes of vertebral bodies of lumbar spine depending on their functional mission

- L. Chunikhin, D. Drozdov**  
Countermeasures related effectivity upon accumulated internal doses criteria

**Клиническая медицина**

**Н.Н. Климкович, В.В. Смольникова, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева**

Тирозинкиназный рецептор FLT3 при первичных миелодиспластических синдромах

62

**А.Н. Куриленко, Т.В. Бобр, Ю.И. Рожко**

Опыт применения нутрицевтика «Лютакс Амд плюс» у пациентов с начальной стадией возрастной макулярной дегенерации

69

**А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, Е.А. Блюм, А.Ю. Брежнев, Е.Н. Волков, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, О.В. Гапонько, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, М.С. Горшкова, А.А. Гусаревич, С.В. Диордийчук, Д.А. Дорофеев, С.А. Жаворонков, П.Ч. Завадский, О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, А.В. Кулик, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Т.А. Сиденко**  
Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота

74

**О. С. Павлович, А. И. Розик, А.Г. Моренко**  
Электрическая активность коры головного мозга при восприятии акцентированных ритмических последовательностей и их мануальном воспроизведении у лиц с различным профилем асимметрии

85

**Н.Н. Усова, Н.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**  
Клинико-вегетативные взаимоотношения при инфаркте головного мозга

93

**И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович**

Анализ динамики показателей физического и психологического компонентов здоровья подопечных Службы сестер милосердия Белорусского общества Красного Креста при оказании медико-социальной помощи на дому

100

**Clinical medicine**

**N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva**

FLT3 receptor tyrosine kinase in de novo myelodysplastic syndrome

**A. Kurilenko, T. Bobr, Yu. Razhko**

Experience of application of nutraceutical «Lutax AMD plus» in patients with initial stage of age-related macular degeneration

**A.V. Kuroyedov, R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, E.A. Blyum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, O.V. Gaponko, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, M.S. Gorskova, A.A. Gusarevitch, S.V. Diordiychuk, D.A. Dorofeev, S.A. Zavoronkov, P.Ch. Zavadskiy, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufrichuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Razhko, T.A. Sidenko**

Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur

**O.S. Pavlovych, A.I. Rozik, A.G. Morenko**

The electrical activity of the cerebral cortex in perception of accented rhythmic sequences and their manual reproduction in individuals with different profile asymmetry

**N.N. Usova, N.V. Halinouskaya, A.N. Tsukanov**  
Clinical vegetative interaction in cerebral infarction

**I. Moroz, T. Svetlovich**

Analysis of the dynamics of the indicators of physical and psychological components of health of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarusian Red Cross in medical and social home care provision

**М.Ю. Юркевич, Г.И. Иванчик, К.С. Комиссаров, М.М. Зафранская**

Прогностическая значимость определения цитокинов у пациентов с идиопатической IgA-нефропатией

107

### *Обмен опытом*

**И.Р. Газизова, Р.М. Шафикова, А.А. Александров**

Клинический случай лечения тяжелых офтальмологических осложнений синдрома Стивенса-Джонсона

113

Правила для авторов

118

**M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya**

Prognostic significance of cytokines detection in idiopathic IgA-nephropathy

### *Experience exchange*

**I.R. Gazizova, R.M. Shafikova, A.A. Aleksandrov**

Clinical case of treatment of heavy ophthalmic complications at Stevens-Johnson syndrome

## АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНА BRCA1 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ БЕЛАРУСИ

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

Впервые проведен анализ наследственных мутаций в полной кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Беларуси. Подтверждено преобладание 4 «мажорных» мутаций (5382insC, 185delAG, 300T>G и 4153delA). Выявлены шесть различных изменений структуры гена BRCA1, ранее не определявшиеся в белорусской популяции. Все варианты связаны с изменением аминокислотной последовательности (миссенс-варианты). Из них имеются данные о наличии клинического эффекта для мутации Ser1040Asn, есть основания считать вариант Leu52Phe связанным с наследственным раком молочной железы, а также вариант Met1652Ile – нейтральным полиморфизмом. Остальные три изменения являются вариантами с неизвестным значением.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, BRCA1, наследственный рак, наследственные мутации

### Введение

В последние десятилетия рак молочной железы (РМЖ) сохраняет за собой статус одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований среди женщин. При этом наблюдается устойчивый рост заболеваемости РМЖ во всем мире и в Республике Беларусь в частности [1]. От 5 до 10% случаев этой патологии относят к наследственной форме РМЖ [2].

Изучению наследственной предрасположенности к РМЖ уделяется особое внимание, так как именно для этой формы патологии значительный вклад формирует относительно небольшая группа генов. Важную роль играют наследуемые мутации генов BRCA1 и BRCA2, так как они выявляются у 20-50% пациенток с наследственным РМЖ (НРМЖ) [3]. Спектр выявляемых мутаций этих генов очень широк, так, например, в базе данных Breast Cancer Information Core (BIC) в настоящее время зарегистрированы более девятисот различных клинически значимых мутаций гена BRCA1 и более восьмисот мутаций гена BRCA2 [4].

Известно, что спектр и частота мутаций зависят от особенностей популяции.

Для большинства регионов и этнических групп характерно наличие преобладающих мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так называемых «мажорных» или founder-мутаций. Для многих этнических групп такие мутации уже изучены и активно используются для формирования групп риска. Тестирование трех-пяти преобладающих мутаций позволяет выявлять до 90% от всех семей, имеющих клинически значимые дефекты указанных генов [5].

Установлено, что для восточно-европейской славянской популяции наиболее значимым является ген BRCA1, так как локализованные в нем наследственные мутации определяются у 27-65% семей с предрасположенностью к РМЖ [6]. Более того, для указанной популяции характерен сходный спектр «мажорных» мутаций гена BRCA1, что отмечено в работах исследователей из Беларуси, Польши, Латвии, Чехии, таких регионов России, как Санкт-Петербург и Москва [7-11].

Выделяют признаки НРМЖ, наличие которых является показанием для проведения генетического тестирования. К признакам НРМЖ относят, прежде всего, РМЖ у

родственников I-II степени родства, а также ранний возраст манифестации РМЖ (до 35-50 лет), первично-множественный РМЖ и билатеральное поражение молочных желез опухолевым процессом [12].

Для многих пациентов, имеющих признаки НРМЖ, среди наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 не удается идентифицировать генетический вариант, лежащий в основе заболевания. Для таких пациентов рекомендуется проведение углубленного молекулярно-генетического анализа. При этом рассматривается вопрос об анализе полной кодирующей последовательности генов BRCA1 и BRCA2 для выявления возможных редких мутаций. При отсутствии мутаций в указанных генах может быть проведен поиск мутаций других генов, связанных с НРМЖ, таких как CHEK2, NBS1, TP53 [12].

Информация, полученная при анализе всей кодирующей части гена BRCA1 у пациентов из определенного региона, позволяет определить вклад не только «мажорных», но и менее распространенных мутаций этого гена в формирование генетической предрасположенности к РМЖ в данной популяции, уточнить и расширить панель мутаций, рекомендованных для первоочередного тестирования при формировании групп повышенного риска.

Как следует из публикаций [7, 5, 13], панели мутаций гена BRCA1, используемые для выявления генетической предрасположенности к РМЖ у пациенток в Республике Беларусь, формировались на основании литературных данных о спектре мутаций этого гена в сопредельных регионах. Анализ полной кодирующей области гена BRCA1 для пациенток с РМЖ из белорусской популяции не проводился.

**Целью** настоящей работы было определение всех возможных наследственных мутаций гена BRCA1 в группе пациенток с диагнозом РМЖ и признаками наследственного рака из Гомельской области путем анализа кодирующей области указанного гена.

### **Материал и методы исследования**

В исследование были включены 160 пациенток с РМЖ из Гомельской области Беларуси, в том числе 123 женщины с признаками НРМЖ, которые составили основную группу. Из них:

РМЖ и/или РЯ у родственников I-III степени родства имели 42 пациентки,

ранний дебют заболевания (до 41 года) был у 20 пациенток,

первично-множественный РМЖ отмечен у 31 женщины,

по два из указанных признаков НРМЖ одновременно имели 17 женщин.

В качестве группы сравнения рассматривались 37 женщин без вышеперечисленных признаков наследственного РМЖ.

Образцы ДНК выделяли из венозной крови пациенток, забранной после подписания формы информированного согласия. Наличие мутаций определяли методом гетеродуплексного анализа, совмещенного с анализом конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов ДНК в полиакриламидном геле с последующим секвенированием фрагментов с измененной подвижностью в системе 3500 Series Genetic Analyzer (Applied Biosystems) [14]. Последовательность праймеров и условия ПЦР соответствовали описанным J. Tchou et al. [15].

Статистический анализ данных выполняли с помощью специализированного пакета программ R. Анализ различий между группами осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$ .

### **Результаты исследований**

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа образцов ДНК были идентифицированы изменения первичной структуры гена BRCA1 в 46 образцах из 160 (28,8%), в том числе в 41 образце из 123 (33,3%) из основной группы и в 5 образцах из 37 (13,5%) из группы сравнения, различия в частотах были статистически значимыми при уровне значимости  $p=0,02$ .

Из числа всех 46 образцов с выявленными изменениями гена BRCA1 в 35 образцах (76,1%) изменения были охарактеризованы как мутации, имеющие доказанный клинический эффект, в 1 образце (2,2%) – как мутация с вероятным клиническим эффектом. В остальных 10 образцах (21,7%) изменения были отнесены к числу нейтральных полиморфизмов (7 образцов – 15,2%) и вариантов с неизвестным клиническим значением (3 образца – 6,5%).

Наиболее частым изменением BRCA1 гена, выявленным в проанализированных образцах, была широко распространенная в Восточной Европе мутация 5382insC. Частота мутации 5382insC в общей группе составила 16,9% (27 из 160 образцов), при этом она была равна 21,9% (26 из 123) в основной группе и 2,7% (1 из 37) в группе сравнения (таблица 1). Мутация 5382insC

была единственной мутацией с установленным клиническим эффектом, выявленной в группе сравнения.

Второй по частоте была мутация 185delAG, которая является одной из характерных для популяции евреев-ашкенази. Все три образца с этой мутацией были из основной группы, где ее частота составила 2,4% (3 из 123 образцов).

Мутация 300T>G, локализованная в пятом экзоне гена BRCA1, была выявлена в двух образцах из основной группы (1,6%). Эта мутация описана как «мажорная» польскими и чешскими исследователями и является распространенной также и в белорусской популяции [5], [13].

Мутация, известная как 273C>T (154C>T или Leu52Phe), также была выявлена в 5 экзоне в одном образце из основной группы. Она описана в базе данных

**Таблица 1** – Изменения последовательности BRCA1 гена в группе из 160 пациенток с РМЖ из Гомельской области

Наименование изменения структуры BRCA1 гена	Участок BRCA1 гена	Код в БД OMIM	Протеомные координаты NP 009225.1	Количество записей в БД VIC	Количество образцов с изменениями		
					Основ. группа N=123	Группа сравн. N=37	Всего N=160
185delAG <sup>a</sup>	2 экзон	113705.0003	p.Leu22-Glu23 delinsLeuValfs	1995	3	0	3
IVS2-14 C>T <sup>d</sup>	4 интрон	-	-	52	1	0	1
273C>T <sup>b</sup>	5 экзон	-	p.Leu52Phe	5	1	0	1
300T>G <sup>a</sup>	5 экзон	113705.0002	p.Cys61Gly	240	2	0	2
4153delA <sup>a</sup> (4154delA)	11 экзон	113705.0030	p.Glu1345Glu=fs	54	1	0	1
Ser1040Asn <sup>a</sup>	11 экзон	113705.0011	p.Ser1040Asn	68	1	0	1
Ser590Gly <sup>c</sup>	11 экзон	-	p.Ser590Gly	1	1	0	1
Arg866Cys <sup>c</sup>	11 экзон	-	p.Arg866Cys	24	1	0	1
Met1628Thr <sup>c</sup>	16 экзон	-	p.Met1628Thr	96	1	0	1
Met1652Ile <sup>d</sup>	16 экзон	-	p.Met1652Ile	60	0	3	3
5382insC <sup>a</sup>	20 экзон	113705.0018	p.Ser1755 delinsSerProfs	1087	27	1	28
IVS20+48 ins12 <sup>d</sup>	20 интрон	-	-	4	2	1	3
Итого					41	5	46

Примечание: a – изменения с подтвержденным клиническим эффектом; b – изменения с вероятным клиническим эффектом; c – изменения с неизвестным клиническим эффектом; d – изменения без клинического эффекта.

dbSNP [16] как вариант с неизвестным клиническим эффектом. Вместе с тем, в публикации Ahn, S.H. et al. [17] эффект мутации, спрогнозированный по 4 алгоритмам (PolyPhen, SIFT, PANTHER и SVM), указан как повреждающий структуру белка. В нашем исследовании у пациентки с данной мутацией диагностирован первично-множественный синхронный РМЖ в возрасте 41 года. Кроме того, она сообщила о наличии РМЖ у матери. Эти факты подтверждают предположение о клинической значимости мутации. О случаях выявления мутации 273С>Т у пациентов из Беларуси и сопредельных стран ранее не сообщалось.

Из 4 изменений, локализованных в 11 экзоне, наиболее значимой является делеция 4153delA, которая была обнаружена в 1 образце (0,8%) из основной группы. Она, так же как и мутация 300Т>G, является характерной для белорусской популяции и упоминается в базе OMIM как одна из клинически значимых мутаций, распространенных в российской популяции [18].

Еще одна из обнаруженных, мутация Ser1040Asn, также описана в базе данных OMIM как ассоциированная с РМЖ в генетически отягощенных семьях. В 1994 году Friedman с соавторами [19] описал семью, в которой у 6 женщин в ряду поколений был диагностирован РМЖ, из них 2 женщины имели билатеральное поражение молочных желез. При этом не было выявлено других изменений структуры BRCA1 гена, кроме указанной мутации. В то же время, данная мутация в БД ВИС отнесена к изменениям с неизвестным клиническим значением. Информация о случаях выявления этой мутации в белорусской популяции отсутствует. В нашем исследовании у пациентки с мутацией Ser1040Asn был диагностирован РМЖ в относительно молодом возрасте (37 лет), однако она сообщила об отсутствии случаев РМЖ или РЯ у ее родственников I-III степени родства.

Для двух других замен, Ser590Gly и Arg866Cys, обнаруженных в 11 экзоне, в базах данных генетических вариантов клинический эффект указан как неопределен-

ный [4], [16]. При этом у пациентки с мутацией Ser590Gly имелся такой признак наследственной формы заболевания, как РМЖ у родной сестры, что может свидетельствовать в пользу существования клинического эффекта для данной мутации. У пациентки с мутацией Arg866Cys диагностирован первично-множественный метастатический РМЖ с билатеральным поражением молочных желез, но при описании семейного анамнеза она не указала на наличие РМЖ или РЯ у родственников. Прогнозирование влияния мутаций на структуру белка с помощью программы PolyPhen2 свидетельствовало в пользу существования неблагоприятного эффекта для мутации Arg866Cys и нейтрального эффекта для мутации Ser590Gly [20].

В 16 экзоне гена BRCA1 были идентифицированы однонуклеотидные замены Met1652Ile в трех образцах и Met1628Thr в одном образце. Они ведут к изменению аминокислотной последовательности, но в публикациях упоминаются как не связанные с развитием РМЖ [21]. Присутствие замены Met1652Ile в трех образцах из группы сравнения при отсутствии этого варианта в группе исследования и нейтральный прогноз в PolyPhen2 можно рассматривать как свидетельство отсутствия связи этой замены с наследственным РМЖ. Следует отметить, что у родной сестры пациентки с заменой Met1628Thr так же был зарегистрирован РМЖ, так что для этого варианта невозможно сделать аналогичное заключение.

Кроме вышеуказанных мутаций, в проанализированных образцах были обнаружены 2 изменения структуры интронной части BRCA1 гена. Однонуклеотидная замена IVS2-14 C>T была выявлена в одном образце из основной группы и инсерция IVS20+48 ins12 в трех образцах – двух из основной группы и одном из группы сравнения. По литературным данным они относятся к категории полиморфизмов, не обладающих клиническим эффектом [22], [23].

Таким образом, установленная частота изменений с вероятным или подтвержденным клиническим эффектом в группе паци-

енток с РМЖ с наследственными признаками заболевания составила 28,5% (35 из 123 случаев), в том числе с подтвержденным клиническим эффектом 27,6% (34 из 123 случаев). В группе пациенток без признаков наследственного заболевания (группа сравнения) частота носительниц мутаций составила 2,7% (1 из 37), была выявлена 1 мутация с подтвержденным клиническим эффектом. Различия в частотах мутаций между основной группой и группой сравнения были статистически значимы (уровень значимости  $p=0,003$  для критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса). Отношение шансов для выявления мутации с доказанным клиническим эффектом для основной группы составило 13,75 (95% ДИ 1,8-104,3).

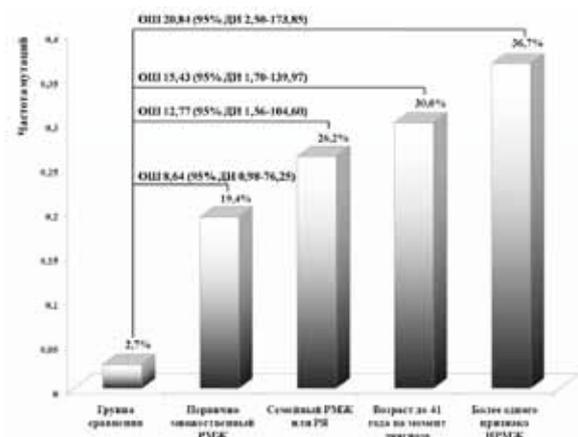
Из рассмотренных в работе признаков наследственного РМЖ наибольшая частота мутаций соответствовала группе пациенток, имеющих более чем один признак наследственного РМЖ – 36,7%, в этой группе ОШ для наличия мутации BRCA1 гена составило 20,84 (95% ДИ 2,50 – 173,85) относительно группы сравнения (без признаков НРМЖ). В группах женщин с другими признаками НРМЖ частоты выявления мутаций были меньшими по величине – от 19,4% до 30% (рисунок 1).

Были проанализированы частоты мутаций в зависимости от наличия у пациенток других признаков, характерных для НРМЖ, помимо использованных при выделении групп исследования. Развитие РМЖ в обеих молочных железах (синхронный или метасинхронный билатеральный РМЖ) было связано со статистически значимым увеличением частоты обнаружения мутаций ( $p=0,012$ , ОШ 2,91; 95% ДИ 1,24-6,82). Также значительное увеличение шансов носительства мутации BRCA1 гена было в группе пациенток, имеющих в анамнезе помимо РМЖ диагноз РЯ (ОШ 11,63; 95% ДИ 1,17-115,53). Мутации были обнаружены у 3 из 4 пациенток с сочетанным поражением молочных желез и яичников, в том числе у единственной пациентки с клинически значимой мутацией из группы сравнения.

По причине высокой частоты выявления мутаций BRCA1 гена среди пациенток с РМЖ, имеющих признаки наследственного заболевания, не вызывает сомнения необходимость тестировать на наличие мутаций в первую очередь эту группу женщин. В то же время установлено, что отношение шансов наличия клинически значимых мутаций значительно варьировало в зависимости от наличия у пациенток определенных признаков наследственного РМЖ и составляло от 8,64 до 20,84, по сравнению с пациентками без таковых признаков.

В нашем исследовании из числа идентифицированных мутаций с подтвержденным или вероятным клиническим эффектом доля мажорных мутаций составила 94,4% (34 из 36 мутаций). То есть анализ полной кодирующей области гена BRCA1 позволил дополнительно выявить 2 мутации (5,6%), в том числе одну мутацию (2,8%) с вероятным и одну мутацию (2,8%) с подтвержденным клиническим эффектом.

Следует отметить, что проведение анализа полной кодирующей области гена BRCA1 сопряжено со значительными финансовыми затратами и вопрос о его целесообразности необходимо решать совмест-



**Рисунок 1** – Частота мутаций гена BRCA1 в группе пациенток с РМЖ в зависимости от наличия признаков наследственного заболевания (различия в частотах мутаций между группой сравнения и остальными группами статистически значимы на уровне  $p < 0,05$ )

но со специалистом-генетиком после предварительного этапа тестирования мажорных мутаций.

### **Заключение**

Впервые для группы пациенток с РМЖ из Республики Беларусь выполнен анализ кодирующей области гена BRCA1. Подтверждено преобладание 4 мажорных мутаций (5382insC, 185delAG, 300T>G и 4153delA). Выявлены 8 различных изменений структуры BRCA1 гена, ранее не определявшихся в белорусской популяции: из них 6 вариантов, связанных с аминокислотными заменами в структуре белка, и 2 интронных полиморфизма. При этом из первых шести лишь для мутации Ser1040Asp имеются убедительные данные о наличии клинического эффекта, есть основание считать вариант 273C>T клинически значимым, а вариант Met1652Ile – нейтральным. Для остальных трех изменений не представляется возможным сделать заключение о клиническом эффекте. Вопрос о взаимосвязи этих 6 вариантов с НРМЖ требует дальнейшего изучения путем анализа семейной истории носительниц мутаций и генетического тестирования членов их семей.

Работа выполнена в рамках проекта, финансируемого Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, № дог. Б11М-056, № гос. регистрации 20112423.

### **Библиографический список**

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002-2011) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2012. – 333 с.
2. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 258-266.
3. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок / Е.И. Батенева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 3(81). – С. 69-73.
4. Breast Cancer Information Core (BIC) [Electronic resource] // National Human Genome Research Institute. – Mode of access: <https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/index.shtml>. – Date of access: 16.11.2013.
5. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. / N. Uglanitsa [et al.] // Clinical genetics. – 2010. – Vol. 78, № 4. – P. 377-380.
6. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic / D. Stoppa-Lyonnet [et al.] // American journal of human genetics. – 1997. – Vol. 60, № 5. – P. 1021-1030.
7. Выявление наследственной предрасположенности к раку молочной железы: выборочное тестирование или генетический скрининг? / А.Е. Силин [и др.] // Онкологический журнал. – 2009. – Т. 3, № 4(12). – С. 48-56.
8. Founder BRCA1 Mutations and Two Novel Germline BRCA2 Mutations in Breast and / or Ovarian Cancer Families from North-Eastern Poland / M. Van Der Looij [et al.] // Human mutation. – 2000. – Vol. 320, – P. 1-7.
9. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. / P. Pohlreich [et al.] // Breast cancer research: BCR. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. R728-r736.
10. Search for Frequent Mutations in Genes Predisposing to Breast Cancer / M.J. Mandelshtam [et al.] // Russian Journal of Genetics. – 2001. – Vol. 37, № 12. – P. 1681-1686.
11. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. / A.N. Loginova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2003. – Vol. 136, № 3. – P. 276-278.
12. Наследственный рак молочной железы и яичников / Л.Н. Любченко [и др.] // Злокачественные опухоли. – Тезисы XVII Российского онкологического конгресса (Москва, 12-14 ноября 2013). – 2013. – № 2(6). – С. 53-61.
13. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in

breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. / N. V Bogdanova [et al.] // *Clinical genetics*. – 2010. – Vol. 78, № 4. – P. 364-372.

14. Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси / А.Е. Силин [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2009. – № 22 (4). – С. 100-107.

15. Large genomic rearrangement in BRCA1 and BRCA2 and clinical characteristics of men with breast cancer in the United States. / J. Tchou [et al.] // *Clinical breast cancer*. – 2007. – Vol. 7, № 8. – P. 627-633.

16. dbSNP build 139: Database for Short Genetic Variations [Electronic resource] / National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. - Date of access: 30.10.2013.

17. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. / S.H. Ahn [et al.] // *Cancer letters*. – 2007. – Vol. 245, № 1-2. – P. 90-95.

18. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. MIM Number: 113705.0030 [Electronic resource] / Johns Hopkins University, Baltimore, MD. – Mode of access: <http://omim.org/entry/113705>. – Date of access: 15.11.2013.

19. 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, – P. 399-404.

20. MSV3d: Database of human missense variants mapped to 3D protein structures [Electronic resource] / Laboratory of Bioinformatics and Integrative Genomics, Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology. – Mode of access: <http://decryphon.igbmc.fr/msv3d/cgi-bin/humsavar?protein=P38398>. – Date of access: 16.11.2013.

21. A guide for functional analysis of BRCA1 variants of uncertain significance. / G.A. Millot [et al.] // *Human mutation*. – 2012. – Vol. 33, № 11. – P. 1526-1537.

22. Biochemical and genetic characterisation shows that the BRCA1 IVS20 insertion is a polymorphism. / T. Scholl [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 1999. – Vol. 36, № 7. – P. 571-572.

23. Clinically applicable models to characterize BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance. / A.D. Spearman [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 5393-5400.

**V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko**

#### **THE MUTATION ANALYSIS OF THE CODING REGION OF THE BRCA1 GENE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER FROM GOMEL REGION OF BELARUS**

There has been performed the analysis of the hereditary mutations in the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Belarus for the first time. The prevalence of 4 "founder" mutations (5382insC, 185delAG, 300T> G and 4153delA) has been confirmed. There have been identified six different changes in the structure of the gene BRCA1, not previously defined in the Belarusian population. All the variants are associated with a change in the amino acid sequence (missense variants). Of these, there is the data on the clinical effect for the mutation Ser1040Asn, there is a reason to believe that Leu52Phe variant is associated with hereditary breast cancer, as well as the variant Met1652Ile – neutral polymorphism. The other three changes are variants with unknown significance.

**Key words:** *breast cancer, BRCA1, hereditary cancer, hereditary mutations*

*Поступила 18.08.2014*