

Б. А. АПСАЛИКОВ¹, З. А. МАНАМБАЕВА¹, Т. А. АДЫЛХАНОВ¹, М. О. ХАМИТОВА¹,
А. А. ОМИРТАЕВА¹, А. Б. ТЕМИРХАНОВА¹

¹Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И РАДИАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время рак молочной железы является одной из актуальнейших проблем здравоохранения, что обусловлено неуклонным и повсеместным ростом заболеваемости. К одним из основных факторов риска развития рака молочной железы относят семейный анамнез, генетическую предрасположенность и ионизирующую радиацию.

Существует значительное число онкогенов, которые вовлечены в патогенез и прогрессию опухолей. Одними из наиболее изученных онкогенов, активация которых достаточно часто обнаруживается при раке молочной железы, являются гены BRCA1, BRCA2, CHEK2 и P53.

Так же имеются доказательства о негативном влиянии радиационного воздействия на увеличение и риск развития рака молочной железы. Достаточно большой объем эпидемиологических и клинических исследований было выполнено в регионе Семипалатинского ядерного полигона. Однако молекулярно генетические основы развития данного новообразования у потомков облученных лиц практически не изучены.

Ключевые слова. Рак молочной железы, генетическая предрасположенность, радиационный риск.

Введение: Проблема рака молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день представляет собой одну из наиболее распространенных проблем современного мира [1,2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодно заболевают около миллиона женщин раком молочной железы [3]. Среди них значительную часть составляют семейные формы, связанные с наличием генетической предрасположенности к заболеванию [4,5].

Коэффициенты заболеваемости во всем мире варьируются в широких пределах, при этом в Восточной Европе [6,7] стандартизированные по возрасту показатели достигают 99,4 на 100 000. В Северной Америке и Южной Америке [8], Южной Африке и Западной Азии [7] отмечаются умеренные коэффициенты заболеваемости, но они возрастают. Самые низкие коэффициенты заболеваемости наблюдаются в большинстве африканских стран, но и здесь эти показатели возрастают [6,7,8].

В Казахстане так же наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Причем в структуре смертности населения страны они занимают третье место после болезней сердечно-сосудистой системы, травм, отравлений и несчастных случаев [9].

Каждый год казахстанские медики выявляют более 3 тысяч случаев этого вида рака. Он занимает второе место в общей структуре онкологических заболеваний. Но эта тенденция – общемировая. Заболеваемость раком молочной железы среди женщин в 2013 году в Республике Казахстан составила 22,7 на 100 тыс. населения [10]. В структуре заболеваемости и смертности среди женского населения Республики Казахстан рак молочной железы устойчиво занимает лидирующие позиции.

Актуальность проблемы рака молочной железы является всеобщей мировой, это связано в первую очередь с распространением, высоким уровнем заболеваемости и смертности.

К настоящему времени найдено несколько генов, дефекты в которых могут приводить к развитию наследственного РМЖ [11]. Так в 1994 году были открыты гены - супрессоры врожденные мутации, которых приводят к развитию наследственных и семейных форм злокачественных новообразований (ЗН). К таким генам относятся BRCA1, BRCA2 [12,13]. Считается, что до 70% всех случаев наследственного РМЖ обусловлены мутациями в этих двух генах [14]. Таким образом, до 7% женщины, заболевших РМЖ [15], имеют наследуемые мутации в генах BRCA1/2 [16]. У носителей этих мутаций злокачественные опухоли в течение жизни развиваются с вероятностью до 90% и в более раннем возрасте [17,18].

Ген-супрессор опухолевого роста BRCA1, это крупный ген расположен на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21) [19]. Ген BRCA1 имеет множество мутантных аллелей. Описано более 1500 мутаций гена [20], они наследуются аутосомно - доминантно с неполной пенетрантностью и сопряжены с раком молочной железы и яичника [21,22]. Исследования показывают, что мутации в гене BRCA1 приводят не только к высокому риску развития рака молочной железы и яичника в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение [23,24]. Ген BRCA2 также относится к супрессорным генам с аутосомно-доминантным типом наследования [25], локализован на плече q 13 хромосомы (локус 13q12-13) [26,27]. Этот ген вдвое крупнее, чем BRCA1, и более сложно устроен [28]. С его многочисленными мутациями сопряжено около 20% случаев семейного рака молочной железы [29].

Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, которые участвуют в регуляции репарации повреждений ДНК и размножения клеток [30].

В интактном (немутантном) состоянии гены BRCA выступают в качестве супрессора опухоли и обеспечивают целостность генома. Так же белковый продукт гена BRCA1 репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов, в частности при половом созревании и беременности [31].

Мутации генов BRCA1 и BRCA2 приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы.

Очень важным, с медико-социальной точки зрения, является тот факт, что 2/3 случаев РМЖ с наличием мутации гена BRCA1 и половина РМЖ – гена BRCA2 возникает у женщин моложе 50 лет. Для РМЖ с мутацией гена BRCA1 более характерны инфильтративно-протоковый вариант морфологического строения, низкая степень дифференцировки опухоли, анеуплоидность с высокой фракцией роста, наличие p53, отсутствие рецепторов эстрогенов и экспрессии HER2 [32].

Первые данные о причастности генов BRCA1 и BRCA2 к возникновению РМЖ были получены у пациенток, проживающих в Европе и Северной Америке [33,34].

Гены BRCA являются наиболее изученными в плане определения риска развития РМЖ и особенностей ее клинической характеристики. Однако имеются еще несколько генов, в отношении которых получены доказательные данные о связи с раком молочной железы. В частности, к ним относится ген CHEK2, который является супрессором опухолевого роста [35,36], локализуется на 22-й хромосоме, участвует в поддержании целостности генома. Кодированный им белок, обладая киназной активностью, фосфорилирует множество других белков, в частности p53 и BRCA1 [37,38].

При участии механизма, связанного с геном CHEK2, осуществляются такие защитные реакции, как остановка клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоза [39,40].

Впервые выявленные мутации CHEK2 были связаны с синдромом LiFraumeni (характеризующимся чрезвычайно инвазивным фенотипом семейного рака, связанным с наследственными мутациями в гене p53) [41]. Наследственные мутации CHEK2 описаны при РМЖ (у женщин они повышают риск в 2 раза, у мужчин – в 10 раз), при спорадических опухолях бывают соматические мутации CHEK2 [42,43].

Одним из наиболее хорошо изученных генов-супрессоров является ген p53, который находится на плече p 17-й хромосомы (локус 17p13) и регулирует процессы контроля клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и ангиогенеза [44].

Повреждения (мутации) гена p53 приводят к нарушениям указанных процессов и критичны для развития неоплазии. Соматические мутации гена p53 часто встречаются в большинстве злокачественных новообразований человека, а наследственные aberrации p53 предрасполагают к развитию широкого спектра ранних раков (синдром LiFraumeni) [45].

По данным Международного агентства исследования рака (IARC), сформировавшего базу данных по p53, общее количество выявленных мутаций в клеточных линиях и опухолях различных локализаций составляет 24810, при этом 2414 aberrаций обнаружено при РМЖ [46].

Многими авторами была показана связь aberrаций p53 с плохим прогнозом, причем мутации, находящиеся в области связывания с ДНК, ассоциировались с более неблагоприятным прогнозом заболевания [47]. Для больных РМЖ с локализованным процессом было показано, что мутации p53 чаще встречались в опухолях с амплификацией эпидермального фактора роста 2 (neu/erbB-2), являющегося фактором неблагоприятного прогноза заболевания.

Наследственный РМЖ диагностируется в 5-10% случаев, но только 25% случаев можно объяснить повреждениями в известных генах (BRCA1, BRCA2, p53 и др.) [48], что касается спорадических случаев РМЖ, в опухолевых клетках частота мутаций гена p53 варьирует от 25 до 86% в зависимости от стадии процесса и метода детекции [49].

Учитывая, что одним из факторов риска развития злокачественных новообразований является вклад экологических факторов риска. В особенности облучение ионизирующим излучением, причем онкопатология, в этом случае является маркером радиационных повреждений.

Установлено, что ионизирующее излучение является одним из факторов внешней среды, вызывающих повышение частоты злокачественных новообразований на популяционном уровне. В многочисленных исследованиях показано, что канцерогенный эффект ионизирующего излучения не зависит от вида и от формы воздействия. По мнению ряда исследователей, любые радиационные воздействия (насколько бы малой не была доза облучения) влекут дополнительный риск появления онкозаболевания у облученного человека. Тем самым дают понять, что существование канцерогенного радиационного риска при самых малых дозах вне зависимости от «невозможности» его выявления при эпидемиологических наблюдениях [50].

В клинко-эпидемиологических исследованиях, выполненных японскими и американскими исследователями на когортах жителей Хиросимы и Нагасаки, пострадавших от атомных бомбардировок в мае 1945 года, впервые были достоверно установлены онкологические эффекты ионизирующего излучения [51,52]. В частности был отмечен всплеск развития РМЖ у японских женщин. В итоге для женского населения, облученного в возрасте от 10 до 19 лет, риск заболеть стал намного выше, чем для тех, кто был на данный момент старше 35 лет [53,54].

Были получены данные, что РМЖ может индуцироваться дозами ниже 0,5 Гр [55]. Зависимость доза-эффект носила линейный характер. Избыток частоты РМЖ для обоих городов составлял 40,5 и 30,8 случая на 100 000 женщин в год на 1 Гр соответственно [56].

Риск развития радиационно-индуцированного РМЖ возрастал у женщин, подвергшихся радиационному воздействию во время гормональных перестроек организма (менархе, менопауза, беременность и лактация) [57,58].

Достаточно большой объем эпидемиологических и клинических исследований был выполнен в регионе Семипалатинского ядерного полигона. В частности, было установлено, что увеличение частоты общей онкологической заболеваемости и распространенности РМЖ зафиксировано через 20-30 лет после облучения у женщин. Так же рост онкозаболеваемости установлен и у потомков облученных лиц так за период с 1990 г. по 2005 г. наблюдалось более чем 2-кратное увеличение общей заболеваемости РМЖ по региону [59].

При этом отмечалось значимое превышение частоты данной патологии у лиц, проживавших на территориях, подвергавшихся наиболее активной контаминации радиоактивными осадками [60]. Уровень увеличения онкозаболеваемости был зафиксирован среди лиц. Доза облучения (эффективная эквивалентная доза) превышала диапазон 250 и более мЗв. При этом относительные риски показателей онкозаболеваемости превышали показатели контрольные группы, как среди лиц, непосредственно подвергавшихся облучению, так и среди их потомков [61]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенном повышении уровня рака молочной железы в группах радиационного риска через 50 лет после формирования эффективных доз облучения и сокращения среднего возраста женщин с впервые диагностированным раком молочной железы [62].

В этой связи нужно отметить, что существуют исследования, показывающие наличие канцерогенной опасности при «малых» дозах облучения в 20–30 раз выше значений, представляемых НКДАР и МКРЗ [63,64]. Из этого следует, что с одной стороны, действующие нормативы недостаточно строгие и могут привести к нежелательному риску, с другой полученные результаты многолетних наблюдений за исторической когортой, сформированной из населения, подвергавшегося радиационному воздействию в период 1949-1962 гг. демонстрируют онкологические эффекты ионизирующего излучения при дозах облучения от 180 до 210 мЗв. [65,66].

Облучение 1 мЗв в течение всей жизни приведет к дополнительному риску умереть от рака в возрасте 70 лет – 0,014 % и к среднему ежегодному риску смерти от рака – 0,006 % [67].

Немногочисленные исследования были посвящены частоте злокачественных заболеваний у лиц, облученных в результате радиационной катастрофы на реке Теча. В частности, группой авторов, проводивших сплошное обследование населения прибрежных сёл, не было выявлено значимого повышения риска заболеваемости РМЖ, который у женщин с накопленной дозой более 50 мЗв, представлялся выше лишь на 13%, чем у женщин с меньшей поглощенной дозой ($p=0.59$) [68]. Однако, имеются и также результаты, подтверждающие наличие дозозависимых эффектов в отношении данной патологии. Так, в исследовании [69] установлен статистически существенный риск ЗНО молочной железы в расчете на 1 Гр у женщин, подвергавшихся длительному радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз. Из-за относительного малого числа наблюдаемых случаев оценка ИОР/Гр авторами публикации представляется достаточно неопределенной. Существенным моментом представляется практически одновременное облучение лиц в районе реки Теча и в зонах радиационного риска Семипалатинского испытательного полигона, что позволяет провести сравнительный анализ вклада факторов риска, в том числе генетического.

В более поздние сроки произошла одна из наиболее крупных радиоэкологических катастроф – Чернобыльская. Имеются данные, свидетельствующие о росте заболеваемости РМЖ у облученных женщин, полученные на контаминированных территориях РФ, Белоруссии и Украины.

В частности, через 20 лет после аварии исследование, проведенное в Гомельской области Белоруссии, показало, что максимальный уровень заболеваемости, статистически значимо превышающий аналогичный показатель в контрольной группе и на территориях с плотностью загрязнения радиоактивным цезием 37-185 и 185-555 кБк/м², регистрировался среди женщин, проживающих на территориях с плотностью загрязнения > 555 кБк/м². Пик заболеваемости женщин РМЖ на территориях с плотностью загрязнения 37-185 и более 555 кБк/м² достигается на 15 лет раньше, чем в контроле, и соответствует возрастной группе 55-59 лет. Выявлена статистически значимая зависимость доза-эффект, которая носит линейный характер [70].

Также было выявлено значительное повышение частоты заболеваний РМЖ среди женщин-ликвидаторов аварии на ЧАЭС [71].

Выводы. Одним из ведущих факторов, определяющих риск развития рака молочной железы, является наследственная (генетическая) предрасположенность. Наиболее изученными в этом плане являются мутации аутосомно-доминантного типа с

неполной пенетрантностью в генах BRCA, CHR2, P53. Их наличие связано с национальными и популяционными факторами, реализация – с нарушениями структуры специфических противоопухолевых белков.

Имеются данные о повышении частоты злокачественных новообразований, в частности – рака молочной железы – во всех случаях радиоэкологических катастроф, начиная с атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки и заканчивая Чернобыльской аварией. В то же время, малоизученными остаются аспекты частоты генетических нарушений у больных РМЖ, подвергавшихся непосредственному облучению, и их потомков.

Семейский регион по контингентам облученных лиц и характеристикам облучения представляет собой уникальный прецедент, позволяющий осуществить учет генетического фактора у потомков 2-3 поколения облученных в диапазоне малых и средних доз. Это является обоснованием программ исследований генетических характеристик женщин различного возраста, имеющих разные факторы риска развития злокачественных новообразований, а также больных РМЖ для уточнения роли генетического фактора в различных клинических ситуациях.

Фамилия и инициалы. Название работы //Наименование источника. 1998.-№ 5.-С. 15-20).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Profato JL, Arun BK. Genetic risk assessment for breast and gynecological malignancies //Curr Opin Obstet Gynecol. – 2015 – 27(1). – P.1-5.
- 2 Oosterwijk JC, de Vries J, Mourits MJ, et al. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families //Maturitas. – 2014 – 78. – P. 252-257.
- 3 Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women //Breast Cancer Res. – 2014 – 16(4). – P. 427.
- 4 Miller A. B. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial //Bmj. – 2014. – 348. – P. 245-247.
- 5 Cairns B. J. et al. Variations in vascular mortality trends, 2001–2010, among 1.3 million women with different lifestyle risk factors for the disease //European journal of preventive cardiology. – 2014. – P. 204
- 6 DeSantis C. E. et al. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2015. – T. 24. – №. 10. – P. 1495-1506.
- 7 Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014 //CA: a cancer journal for clinicians. – 2014. – T. 64. – №. 1. – P. 9-29.
- 8 Moore S.P. et al. Cancer incidence in indigenous people in Australia, New Zealand, Canada, and the USA: a comparative population-based study //The Lancet Oncology. – 2015 – № 15. – P. 1483-1492.
- 9 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпейсов Д.М., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год. Алматы: 2014. – С.85-89.
- 10 Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год. Алматы: 2014. – С.63-65.
- 11 Kuchenbaecker, K. B., Ramus, S. J., Tyrer, J., Lee, A., Shen, H. C., Beesley, J., Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer //Nature genetics. – 2015. – T. 47. – №. 2. – P. 164-171.
- 12 Madeira, K. P., Daltoé, R. D., Sirtoli, G. M., Carvalho, A. A., Rangel, L. B. A., & Silva, I. V. Estrogen receptor alpha (ERS1) SNPs c454-397T> C (PvuII) and c454-351A> G (XbaI) are risk biomarkers for breast cancer development //Molecular biology reports. – 2014. – T. 41. – №. 8. – P. 5459-5466.
- 13 Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – T. 111. – №. 39. – P. 14205-14210.
- 14 Boyd J. Genetic predisposition to breast cancer: The next chapters //Cancer. – 2014. – T. 120. – №. 7. – P. 932-934.
- 15 Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes //Nature. – 2014. – T. 505. – №. 7483. – P. 302-308.
- 16 Couch F. J., Nathanson K. L., Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention //Science (New York, NY). – 2014. – T. 343. – №. 6178. – C. 1466-1470.
- 17 Boyd J. Genetic predisposition to breast cancer: The next chapters //Cancer. – 2014. – T. 120. – №. 7. – P. 932-934.
- 18 Giannakeas, V., Lubinski, J., Gronwald, J., Moller, P., Armel, S., Lynch, H. T., Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective study //Breast cancer research and treatment. – 2014. – T. 147. – №. 1. – P. 113-118.
- 19 Couch, F. J., Hart, S. N., Sharma, P., Toland, A. E., Wang, X., Miron, P., Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer //Journal of Clinical Oncology. – 2015. – T. 33. – №. 4. – P. 304-311.
- 20 Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П., Любченко Л.Н., Поддубная И.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы //Современная онкология. - 2011. - №3. – С.22.
- 21 Савицкий С. Э. Молекулярногенетические и клинические аспекты наследственного рака молочной железы //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. - Т. 8. – №.1 – С. 25-27.
- 22 Caiata-Zufferey, M., Pagani, O., Cina, V., Membrez, V., Taborelli, M., Unger, S., Challenges in managing genetic cancer risk: a long-term qualitative study of unaffected women carrying BRCA1/BRCA2 mutations //Genetics in Medicine. – 2014 – № 17. – P. 726-732.
- 23 Xiao X., Melton D. W., Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer—Molecular characteristics and clinical implications //Gynecologic oncology. – 2014. – T. 132. – №. 2. – P. 506-512.
- 24 Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – T. 111. – №. 39. – P. 14205-14210.
- 25 Colletti, J. A., Leland-Wavrin, K. M., Kurz, S. G., Hickman, M. P., Seiler, N. L., Samanas, N. B., Validation of six genetic determinants of susceptibility to estrogen-induced mammary cancer in the rat and assessment of their relevance to breast cancer risk in humans //G3: Genes| Genomes| Genetics. – 2014. – T. 4. – №. 8. – P. 1385-1394.
- 26 Nadel, J., Athanasiadou, R., Lemetre, C., Wijetunga, N. A., Broin, P. Ó., Sato, H., Greally, J. M. RNA: DNA hybrids in the human genome have distinctive nucleotide characteristics, chromatin composition, and transcriptional relationships //bioRxiv. – 2015. – P. 205 - 215.
- 27 Lakhani, S. R., van de Vijver, M. J., Jacquemier, J., Anderson, T. J., Osin, P. P., McGuffog, L., The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 //Journal of Clinical Oncology. – 2002. – T. 20. – №. 9. – P. 2310-2318.
- 28 Mersch, J., Jackson, M. A., Park, M., Nebgen, D., Peterson, S. K., Singletary, C., Litton, J. K., Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian //Cancer. – 2015. – T. 121. – №. 2. – P. 269-275.
- 29 Villarreal-Garza, C., Weitzel, J. N., Llacuachqui, M., Sifuentes, E., Magallanes-Hoyos, M. C., Gallardo, L., Narod, S. A. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer //Breast cancer research and treatment. – 2015. – T. 150. – №. 2. – P. 389-394.
- 30 Lou, D. I., McBee, R. M., Le, U. Q., Stone, A. C., Wilkerson, G. K., Demogines, A. M., & Sawyer, S. L. Rapid evolution of BRCA1 and BRCA2 in humans and other primates //BMC evolutionary biology. – 2014. – T. 14. – №. 1. – p. 155.
- 31 Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы //СПб: 2010 – №4. – С. 259.
- 32 Balmus G., McIntyre R. E. Genetic screens in mice for genome integrity maintenance and cancer predisposition //Current opinion in genetics & development. – 2014. – T. 24. – P. 1-7.
- 33 Bochman M. L. Roles of DNA helicases in the maintenance of genome integrity //Molecular & Cellular Oncology. – 2014. – T. 1. – №. 3. – P. 96.
- 34 Tea, M. K. M., Kroiss, R., Muhr, D., Fuerhauser-Rappaport, C., Oefner, P., Wagner, T. M., & Singer, C. F., Central European BRCA2 mutation carriers: Birth cohort status correlates with onset of breast cancer //Maturitas. – 2014. – T. 77. – №. 1. – P. 68-72.
- 35 Desantis C. et al. Breast cancer statistics, 2013 //CA: a cancer journal for clinicians. – 2014. – T. 64. – №. 1. – P. 52-62.
- 36 Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., Levy-Lahad, E., Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – T. 111. – №. 39. – P. 14205-14210
- 37 Szwiec, M., Jakubowska, A., Górski, B., Huzarski, T., Tomiczek-Szwiec, J., Gronwald, J., Cybulski, C. Recurrent mutations of BRCA1 and BRCA2 in Poland: an update //Clinical genetics. – 2015. – T. 87. – №. 3. – P. 288-292
- 38 Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., Levy-Lahad, E., Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – T. 111. – №. 39. – P. 14205-14210
- 39 Genet N., Europe PMC Funders Group //Nat Genet. – 2014. – T. 46. – №. 7. – P. 736-741

- 40 Belanger, M. H., Dolman, L., Arcand, S. L., Shen, Z., Chong, G., Mes-Masson, A. M., Tonin, P. N., A targeted analysis identifies a high frequency of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in women with ovarian cancer from a founder population //Journal of ovarian research. – 2015. – Т. 8. – №. 1. – P. 1.
- 41 Huzarski, T., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Jakubowska, A., Byrski, T., Gronwald, J., Narod, S. A., Survival from breast cancer in patients with CHEK2 mutations //Breast cancer research and treatment. – 2014. – Т. 144. – №. 2. – P. 397-403.
- 42 Bais, M. V., Ozdener, G. B., Sonenshein, G. E., & Trackman, P. C., First evidence of a large CHEK2 duplication involved in cancer predisposition in an Italian family with hereditary breast cancer //BMC cancer. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – P. 478.
- 43 Silva, A. G., Krepischi, A. C., Pearson, P. L., Hainaut, P., Rosenberg, C., & Achatz, M. I. The profile and contribution of rare germline copy number variants to cancer risk in Li-Fraumeni patients negative for TP53 mutations //Orphanet journal of rare diseases. – 2014. – Т. 9. – №. 1. – P. 1-6.
- 44 Zedan, W., Mourad, M. I., El-Aziz, S. M. A., Salamaa, N. M., Shalaby, A. A., Cytogenetic significance of chromosome 17 aberrations and P53 gene mutations as prognostic markers in oral squamous cell carcinoma //Diagnostic pathology. – 2015. – Т. 10. – №. 1. – P. 2.
- 45 Pagter M. S., Kloosterman W. P. The Diverse Effects of Complex Chromosome Rearrangements and Chromothripsis in Cancer Development //Chromosomal Instability in Cancer Cells. – Springer International Publishing. – 2015. – P. 165-193.
- 46 Wasserman, J., Villani, A., Samuel, N., Merino, D., Novokmet, A., Pienkowska, M., Malkin, D., Abstract IA10: Li-Fraumeni syndrome: p53 and beyond //Cancer Research. – 2014. – Т. 74. – №. 23 Supplement. – P. IA10-IA10.
- 47 Miller, M. L., Reznik, E., Gauthier, N. P., Aksoy, B. A., Korkut, A., Gao, J., Sander, C., Pan-Cancer Analysis of Mutation Hotspots in Protein Domains //Cell Systems. – 2015. – Т. 1. – №. 3. – P. 197-209.
- 48 Kim, G., Ouzounova, M., Qurraishi, A. A., Davis, A., Tawakkol, N., Clouthier, S. G., ... & Korkaya, H., SOCS3-mediated regulation of inflammatory cytokines in PTEN and p53 inactivated triple negative breast cancer model //Oncogene. – 2015. – Т. 34. – №. 6. – P. 671-680.
- 49 Sana, M., Malik, H. J., Current and emerging breast cancer biomarkers //Journal of cancer research and therapeutics. – 2015. – Т. 11. – №. 3. – P. 508.
- 50 Kamiya, K., Ozasa, K., Akiba, S., Niwa, O., Kodama, K., Takamura, N., Wakeford, R., Long-term effects of radiation exposure on health //The Lancet. – 2015. – Т. 386. – №. 9992. – P. 469-478.
- 51 Wanebo, C. K., Johnson, K. G., Sato, K., & Thorslund, T. W., Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki //New England Journal of Medicine. – 1968. – Т. 279. – №. 13. – P. 667-671.
- 52 Land C. E., Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990 //Radiation research. – 2003. – Т. 160. – №. 6. – P. 707-717.
- 53 Boice Jr J. D. et al. Risk of Breast Cancer Following Low-Dose Radiation Exposure 1 //Radiology. – 1979. – Т. 131. – №. 3. – P. 589-597.
- 54 Tokunaga, M., Land, C. E., Tokuoka, S., Nishimori, I., Soda, M., & Akiba, S., Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985 //Radiation research. – 1994. – Т. 138. – №. 2. – P. 209-223.
- 55 Ronckers C.M., Erdmann C. A., Land C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence // Breast Cancer Res. – 2005. – Т. 7. – №1. – P.21-32.
- 56 Henderson, B. E., Ross, R. K., Pike, M. C., & Casagrande, J. T., Endogenous hormones as a major factor in human cancer // Cancer Research. – 1982. – Т.42. – №. 8. – P.3232-3239.
- 57 Балмуханов С.Б., Сейтказина Г.Ж.,Танатова З.А., Махатаева А.Ж., Балмуханов Т.С. Радиондуцированный рак молочной железы в Семипалатинском регионе //Онкология и радиология Казахстана. – 2004. – №2. – С.6-9.
- 58 Танатова З.А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона: автореф. дисс. д.м.н. – Астана: 2007. – С.14-15.
- 59 Молдагалиева Ж.Т., Галич Б.В., Шагиева Д.Ш., Пивина Л.М. //Особенности структуры онкологических заболеваний среди лиц, подвергавшихся облучению в результате испытаний ядерного оружия, и их потомков //Астана медициналык журналы. – 2008. – №3 (48). – С.124-127.
- 60 Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые МКРЗ: Пер. с англ.- М.: Энергоатомиздат. – 1998. – Публ. 41. – С. 84
- 61 Валенчик М.М. Радиобиологические эффекты и окружающая среда //Мед. радиология. – 1999. - Т. 9, №12. – С. 56-59.
- 62 Nadejda Y. Mudie a1,2, Anthony J. Swerdlow,a Boris I Gusev,b Minouk J. Schoemaker,a Ludmila M. Pivina, Svetlana Chsherbakova, Almaqul Mansarina,b Susanne Bauer, Yuri Jakovlev, and Kazbek N. Apsalikovb . Twinning in the Offspring of Parents with Chronic Radiation Exprozure from Nuclear testing in Kazakhstan //Radiation Research Society. – 2010 – № 2 – P. 829-836.
- 63 Pivina L.M., Gusev B.I., Bauer S., Winkelmann R.A., Apsalikov K. Development of a cause-of-death registry among the population of several rayons in the East-Kazakhstan oblast exposed to radiation due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk test site / Final Report of Project "Health effects of nuclear weapons testing on Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan, on the population in Semipalatinsk oblast (Semipalatinsk Follow-up)".-2002.
- 64 NE Glushkova, TK Rakhypbekov, KN Apsalikov at al. Cancer effects in the offspring of the people exposed to radiation in Kazakhstan //European Journal of Public Health. – 2015 – P. 227.
- 65 RK Rakhypbekov, TA Adylkhanov, NZh Chaizhunusova at al. Incidence of selected cancers in Semey (former Semipalatinsk) region, East Kazakhstan // European Journal of Public Health. – 2014 – P. 346.
- 66 Manambayeva Z. A. et al. Breast Cancer And Radiation Risk In Semey Region //International Journal of Experimental Education. – 2014. – №. 4-2 – P.22. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/breast-cancer-and-radiation-risk-in-semey-region>.
- 67 Балева Л.С., Сусков И.И. Значение активности мутационного процесса для формирования радиационно-индуцированных заболеваний у детей различных когорт динамического наблюдения //Проблемы радиационной генетики на рубеже веков. – 2000 – С. 325-333.
- 68 Косенко М.М., Остроумова Е.В., Крестинина Л.Ю., Вьюшкова О.В., Епифанова С.Б., Гудкова Н.В., Томас Т.Л., Хоффман Д.А., Престон Д.Л., Аклеев А.В. Анализ раковой заболеваемости у облученного населения прибрежных сел реки Теча //Мед. радиол. и радиац. безопас. – 2001 – Т.46 – С. 22-29.
- 69 Косенко М.М., Аклеев А.В., Остроумова Е.В., Крестинина Л.Ю., Престон Д.Л., Рон И., Дэвис Ф.Г. Заболеваемость раком молочной железы в когорте женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населенных пунктах на реке Тече //Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010 – № 3 – С.37-47.
- 70 Сосновская Е.Я., Семененко О.Ф., Силина А.А. Риск развития рака молочной железы после воздействия ионизирующего излучения вследствие Чернобыльской катастрофы //Медицинские новости. – 2006. – №3. – С.51-55.
- 71 Неумержицкий В.А., Козлова Т.А., Мошник К.В. Относительный риск возникновения рака молочной железы на фоне сопутствующей соматической патологии у женщин-ликвидаторов аварии на ЧАЭС //Медицинские новости. – 2006. – №3. – С.27-30.

Б. А. АПСАЛИКОВ¹, З. А. МАНАМБАЕВА¹, Т. А. АДЫЛХАНОВ¹, М. О. ХАМИТОВА¹,
А. А. ОМИРТАЕВА¹, А. Б. ТЕМИРХАНОВА¹

¹Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ТӘУЕКЕЛ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ РАДИОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін: Қазіргі уақытта, сүт безі обырының ауруы ең өзекті мәселелерінің бірі болып келеді, өйткені тұрақты өсуі мен және кең таралуына байланысты. Сүт безі қатерлі ісігінің дамуы үшін негізгі тәуекел факторларының бірі отбасылық тарихы, генетикалық бейімділік және иондаушы сәуле болып келеді.

Қазіргі уақытта онкогендердің айтарлықтай саны бар екені белгілі, өйткені олар ісіктердің патогенезіне және прогрессияна қатысады. Ең зерттелген онкогендердің бірі, BRCA1, BRCA2, CHEK2 және P53 болып табылады.

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуына радиациялық сәуленің қаупі теріс салдарының әкелуі дәлелі бар екені белгілі. Семей ядролық полигон аймағында эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер көп жүргізілген. Бірақ бұл ісігінің дамуына молекулярлық-генетикалық негізі іс жүзінде жеке тұлғалардың ұрпақтары зерттелген жоқ.

Түйінді сөздер: Сүт безі обыры, генетикалық бейімділік, радиацияға тәуекел.

B. A. APSALYKOV¹, Z. A. MANAMBAEVA¹, T. A. ADYLKhanov¹, M. O. KHAMYTOVA¹,
A. A. OMYRTAEVA¹, A. B. TEMYRKHANOVA¹

¹Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

MOLECULAR GENETIC AND RADIOLOGICAL FACTORS OF BREAST CANCER RISK (REVIEW OF LITERATURE)

Resume: Currently, breast cancer is one of the most pressing health problems, due to the steady and the widespread increase in the incidence. For one of the main factors of breast cancer risk include a family history, genetic predisposition, and ionizing radiation.

There are a significant number of oncogenes are involved in the pathogenesis and progression of tumors. One of the most studied oncogenes activation which frequently found in breast cancer genes are BRCA1, BRCA2, CHEK2 и P53.

There is also evidence of the negative impact of radiation exposure on the increase and the risk of developing breast cancer. A sufficiently large amount of epidemiological and clinical studies have been performed in the region of the Semipalatinsk nuclear test site. However, the genetic basis for the development of tumors in the offspring of exposed individuals is practically not been studied.

Keywords: Breast cancer is a genetic predisposition, radiation risk.