

Сведения об авторах статьи:

Воронова Елена Николаевна – аспирант кафедры урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: voronovaurology@mail.ru
Новиков Андрей Иванович – д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел. (812) 588-35-02, E-mail: novikov_urol@mail.ru
Шпилея Евгений Семенович – д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел. (812) 588-35-02.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): рук-во для врачей. Ч. I – СПб., 2011. – 224с.
2. Аполихин, О.И. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики /О.И. Аполихин, А.В.Сивков, Д.А.Бешлиев, Т.В.Солнцева [и др.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 4–10.
3. Singh J., Trabulsi E. J., Gomella G. J. Существует ли оптимальный подход к лечению локализованного рака простаты? <http://www.uroweb.ru/db/article/sushchestvuet-li-optimalnyi-podkhod-k-vedeniyu-lokalizovannogo-raka-prostaty>, 2010.
4. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. // J Natl Cancer Inst. 2003 Jun 18;95(12):868–78.
5. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA. 2005 May 4;293(17):2095–101.
6. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Haggman M., Andersson S., Bratell S., Spangberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami H., Bo Norlen J., Johansson J. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4 Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. NEJM, 352:1977–1984, 2005
7. Geary E.S., Dendinger T.E., Freiha F.S., Stamey T.A. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view // J. Urol. - 1995. - Vol. 154. -P. 145–149.
8. Gronberg H., Damber J.E., Jonsson H. et al. Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. // J. Urol. – 1994. – V. 152 (3). – P. 892–895.

УДК 616.65-006.6-079.3:575(470.57)

© В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, Р.И. Сафиуллин, А.Т. Мустафин, И.М. Султанов, В.З. Галимзянов, Д.М. Андреева, Э.К. Хуснутдинова, В.А. Ногманова, 2013

В.Н. Павлов¹, И.Р. Гилязова², Р.И. Сафиуллин¹, А.Т. Мустафин¹, И.М. Султанов¹,
 В.З. Галимзянов¹, Д.М. Андреева³, Э.К. Хуснутдинова^{2,3}, В.А. Ногманова¹
**АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИИ 5382INSC В ГЕНЕ BRCA1
 У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЗДОРОВЫХ
 МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ
 БАШКОРТОСТАН**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, г. Уфа

³ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

В результате анализа 91 образца ДНК пациентов с установленным диагнозом рак предстательной железы выявлено 2 случая гетерозиготного носительства мутации 5382insC в гене BRCA1 (2,1%). При исследовании 100 образцов здоровых мужчин данная мутация в гетерозиготном состоянии была обнаружена лишь у одного человека (1%). Ни пациенты с РПЖ, ни здоровый индивид не имели семейной истории по раку предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мутация 5382insC в гене BRCA1.

V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova, R.I. Safiullin, A.T. Mustafin, I.M. Sultanov,
 V.Z. Galimzyanov, D.M. Andreeva, E.K. Khusnutdinova, V.A. Nogmanova
**ANALYSIS OF 5382INSC MUTATION IN BRCA1 GENE INCIDENCE IN PATIENTS
 WITH PROSTATE CANCER AND IN HEALTHY MEN LIVING IN THE REPUBLIC
 OF BASHKORTOSTAN**

The analysis of 91 prostate cancer patients found 2 cases of heterozygous carrier of 5382insC mutation in BRCA1 gene (2.1%). The investigation of 100 healthy men identified only one person with the mutation (1%). Neither prostate cancer patients nor healthy individuals had a family history of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, 5382insC mutation in the gene BRCA1.

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из эпителия альвеолярно-клеточных желез. Несмотря на существующие достижения в лечении рака простаты, это онкологическое заболевание остается серьезной проблемой мужского здоровья. В 2008 году в странах Европейского союза от РПЖ умерло

70000 мужчин, что составляет 10% смертности мужчин от онкологических заболеваний и 3% всей мужской смертности. Более 92% смертей приходилось на мужчин старше 65 лет. В 27 странах Европейского союза в 2008 году было диагностировано 350 000 новых случаев РПЖ. Ежегодно диагностируется более 70 новых случаев РПЖ на 100 000 муж-

ского населения. В России заболеваемость раком предстательной железы составляет в среднем от 2 до 4%.

Факторами риска развития РПЖ являются возраст (60% мужчин с диагнозом РПЖ, возраст > 70 лет), семейный анамнез (родственники первой степени родства имеют ~ 2-кратный риск по сравнению с населением в целом) и этническая принадлежность (индивиды африканского происхождения имеют увеличенный риск развития РПЖ). Недавно в результате полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) были идентифицированы частые генетические варианты (с частотой редких аллелей >5%), которые модифицируют риск развития РПЖ [3,5,7], и обнаружено более 40 аллелей, приводящих к увеличению риска развития РПЖ примерно в 2 раза [4].

Близнецовые исследования доказали, что РПЖ имеет значительный генетический компонент. Крупномасштабные близнецовые исследования в Скандинавии, направленные на выявление причин РПЖ продемонстрировали, что на генетические факторы приходится 42% риска развития РПЖ, и выявили, что как редкие высоко пенетрантные, так и частые полиморфные варианты с низкой пенетрантностью вносят вклад в риск развития РПЖ [6].

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* повышают риск возникновения рака груди и яичников у женщин, и ко-агрегация РПЖ и рака молочной железы была первоначально обнаружена в эпидемиологических исследованиях семей с раком молочной железы [1]. Сообщалось, что для мужчин в возрасте <65 лет, носителей мутаций в гене *BRCA1*, риск развития РПЖ увеличивался почти в 2 раза ($RR=1,82$ (95% ДИ= 1.01-3.29, $p = 0,05$), но для мужчин в возрасте 65 лет и выше такой закономерности выявлено не было. Мужчины, носители мутаций в гене *BRCA2*, также имеют высокий риск возникновения РПЖ ($RR= 4,65$ (95% ДИ =3.48-6.22), который становится выше, если возраст мужчины составляет менее 65 лет ($RR=7.33$ (95% ДИ= 4.66-11.52) (Консорциум по раку молочной железы, 1999). Частота мутаций и оценка риска возникновения РПЖ для носителей мутаций в гене *BRCA2* были проведены в ряде исследований, но наиболее полная оценка представлена Kote-Jarai et al. (2011). Эти исследователи сообщают о ~ 8,6-кратном увеличении риска возникновения рака груди/рака яичников у пациентов с мутациями в гене *BRCA2*. Таким образом, эти исследования, вероятно, будут недостаточными, чтобы точно оценить

риск возникновения РПЖ у носителей мутаций в исследуемых генах.

Гены *BRCA1* (MIN 113705) и *BRCA2* (MIN 600185) локализованы на хромосомах 17q21 и 13q12 соответственно. Одной из наиболее часто встречающихся мутаций гена *BRCA1* у женщин восточно-европейского происхождения является мутация 5382insC, которая приводит к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона, что, в конечном итоге, приводит к синтезу укороченного неполноценного белка и сопровождается нарушением его функциональных свойств. Учитывая высокую частоту встречаемости мутации 5382insC в гене *BRCA1* среди больных раком яичников и раком молочной железы в нашем регионе, актуальным является анализ встречаемости ее среди мужчин с РПЖ.

Целью исследования являлся анализ распространенности мутации 5382insC в гене *BRCA1* среди пациентов с РПЖ и здоровых жителей Республики Башкортостан.

Материал и методы. В работе использованы образцы крови 91 неродственного индивида с установленным диагнозом рак предстательной железы, которые проходили стационарное лечение в Республиканской клинической больнице им. Куватова и городской клинической больнице №6 г. Уфы. Средний возраст пациентов составил $62,1 \pm 12$ года. Все больные дали информированное согласие на проведение настоящего исследования. Исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ИБГ УНЦ РАН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000) и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом № 266 Минздрава РФ от 19.06.03.

В качестве контрольной группы были использованы образцы ДНК 100 здоровых неродственных мужчин со злокачественными новообразованиями, не состоящих на учете и соответствующих выборке больных ПКК по возрасту, полу и этнической принадлежности.

Геномную ДНК выделяли из 4 мл периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Определение концентрации ДНК в образцах производили на приборе «NanoDrop» (Thermo Scientific, США). Детекцию мутации 5382insC в гене *BRCA1* проводили методом прямого секвенирования.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе был проведен анализ встречаемости мутации BRCA1 5382insC у мужчин с диагнозом рак предстательной железы. Выборка была сформирована без учета семейной истории заболевания. Из 91 образца ДНК, выделенного из крови пациентов с диагнозом рак предстательной железы, было выявлено 2 образца, гетерозиготных по мутации BRCA1 5382insC (2,1 %). Оба пациента были русскими по этнической принадлежности. В контрольной группе в результате проведенного анализа выявлен только 1 индивид с мутацией 5382insC в гене BRCA1 (1%). Ни один из пациентов с мутацией не имел семейной истории заболевания.

Полученные нами данные демонстрируют повышенную частоту встречаемости носителей мутации 5382insC в гене BRCA1 среди больных с диагнозом рак предстательной железы по сравнению с группой сравнения (2,1 % и 1 % соответственно).

В настоящее время в России выявление носителей мутаций в гене BRCA1 при раке молочной железы и раке яичников ведется лишь в нескольких центрах. Онкогенетические подразделения созданы в Москве (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Городская онкологическая больница № 62), в Санкт-Петербурге (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) и в Томском НИИ онкологии СО РАМН [1]. Необходи-

мо отметить, что частота встречаемости носителей мутации 5382insC в гене BRCA1 среди больных РПЖ в РБ оказалась ниже по сравнению с пациентками с раком молочной железы и раком яичников в других районах РФ.

Так, в результате исследования частоты встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке яичников, проведенного в медико-генетическом научном центре (Москва) в выборке, которая была также сформирована без учета семейного анамнеза, носителями мутаций в гене BRCA1 оказались 12 женщин с раком яичников. Таким образом, встречаемость мутаций в гене BRCA1 у больных раком яичников составила около 16 %. В исследовании было показано, что в спектре мутаций гена BRCA1 преобладает мутация 20-го экзона – 5382insC. Согласно опубликованным данным эта мутация встречается у больных раком яичников с частотой 9,5 % [2].

Учитывая более высокую частоту исследуемой мутации в группе пациентов с РПЖ по сравнению с контролем, пациентам с мутациями следует рекомендовать проходить плановые медицинские осмотры с целью профилактики и ранней диагностики возможных злокачественных новообразований, что, в свою очередь, поможет избежать неблагоприятного исхода заболевания в случае его возникновения.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: vpavlov3@yandex.ru.

Гилязова Ирина Ришатовна – к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Сафиуллин Руслан Ильясович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мустафин Артур Тагирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Султанов Ильнур Миндияхметович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: ilnur_sultanov@rambler.ru;

Галимзянов Виталий Загитович – профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Андреева Дарья Михайловна – студентка биологического факультета ФГБОУ ВПО БашГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: 021gen@mail.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., проф., зав. отделом геномики ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 2356088. E-mail: ekkh@anrb.ru.

Ногманова Винера Асхатовна – соискатель кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисименко, М.С. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене BRCA1 у больных раком яичников в Сибирском регионе/М.С. Анисименко, Н.А. Афанасьева, О.Б. Часовникова, С.Э. Красильников [и др.]// Российский онкологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 48–52.
2. Смирнова, Т.Ю. Высокая частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке яичников/ Т.Ю. Смирнова, Н.И. Поспехова, Л.Н. Любченко [и др.]// Бюллетень экспериментальной биологии. – 2007. – Т. 144 (7). – С.93–95.
3. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility / Eeles R.A. [et al.]//Nat Genet.–2008.–Vol. 40, P. 316–321.
4. Genetic variants associated with predisposition to prostate cancer and potential clinical implications / Goh C.L. [et al.]// J Intern Med. 2012 ;271 4:353–365.
5. Gudmundsson J, Common sequence variants on 2p15 and Xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, P. 281–283.
6. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland / Lichtenstein P. [et al.]// N Engl J Med. 2000;343:78–85.
7. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer / G. Thomas [et al.]// Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, P. 310–315.