

леваемости населения, впервые зарегистрированной в жизни, сохранил тенденцию к росту во всех возрастных группах. У детей по сравнению с 2004 г. произошел рост первичной заболеваемости на 27% и в 2008 году составил 145817,0 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. С 2004 по 2008 г. прослеживается значительная тенденция к росту по новообразованиям – 76,4%, болезням крови – на 9,7%. У подростков, как и у детей, сохраняется тенденция роста уровня первичной заболеваемости. В 2008 г. общая заболеваемость составила 80912,9 на 100 тыс. населения, что на 36,1% выше, чем в 2004 г. Рост заболеваемости прослеживается по всем нозологиям за исключением инфекционных и паразитарных заболеваний, где наблюдается снижение на 5,1%, психических расстройств – 13,1%. Прослеживается тенденция к росту с 2004 по 2008 г. по новообразованиям – 10,9% и болезням крови – 52,6%.

В рамках социально-гигиенического мониторинга проводилась оценка зависимости показате-

лей здоровья населения от воздействия факторов внешней среды. Нельзя не отметить, что в атмосферный воздух выбрасывается около 200 наименований вредных химических веществ, имеющих различные лимитирующие признаки. Среди подросткового населения не установлена статистически значимая связь между среднегодовыми концентрациями различных веществ и онкологическими заболеваниями. В то же время среди детского населения установлена статистически значимая связь между среднегодовыми концентрациями оксида азота и болезнями крови, злокачественными новообразованиями, между среднегодовыми концентрациями аммиака и болезнями крови; между среднегодовыми концентрациями диоксида углерода и злокачественными новообразованиями, пневмониями, болезнями крови, врожденными аномалиями.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о связи экологических факторов и онкологической заболеваемости.

ПОЛИМОРФИЗМ ARG72PRO ГЕНА *TP53* В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ: СВЯЗЬ С ХАРАКТЕРОМ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. ДЕНИСОВ^{1,2}, Т.В. СУХАНОВСКАЯ²,
Т.С. ДУЛЬЦЕВА³, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ¹

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

Томский государственный университет²

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск³

Актуальность. Картина клинического течения РМЖ характеризуется чрезвычайной вариабельностью: от агрессивного до относительно доброкачественного, индолентного (Моисеенко В.М., 2002). В настоящее время отсутствуют четкие представления о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в различные проявления клинического течения РМЖ (Friedrich K. et al., 2008). Особое место в картине нарушений при РМЖ занимают повреждения генов-онкосупрессоров, в частности гена *TP53*. Белок p53 является своего рода «молекулярным полисменом», поддерживающим геномную стабильность клеток. В гене *TP53* выделяют около

80 полиморфизмов, наиболее функционально значимым из которых является Ex4+119 G>C (Arg72Pro, rs1042522), обуславливающий замену гуанина (аминокислота аргинин (Arg) в белке p53) на цитозин (пролин (Pro)) в 72-м кодоне 4-го экзона. Серией исследований показано, что данные полиморфные варианты (p53Arg и p53Pro) обладают различными биохимическими и функциональными свойствами. Кроме того, в опухолевой ткани больных РМЖ установлена потеря аллеля С, кодирующего более функциональный в плане трансактивации и репарации ДНК белок p53Pro (Bonafe M. et al., 2003; Kyndi M. et al., 2006; Denisov E.V. et al., 2009). Ранее

нами было показано, что полиморфизм Arg-72Pro гена *TP53* вносит значительный вклад в развитие локорегионарного метастазирования: больные РМЖ с генотипом Arg/Arg имели повышенный риск развития метастазов, тогда как пациентки с генотипом Pro/Pro характеризовались низкой частотой лимфогенного метастазирования (Чердынцева Н.В. и др., 2007; Denisov E. V. et al., 2009).

Цель исследования – изучение связи полиморфизма Arg72Pro гена-супрессора *TP53*, детектируемого в опухолевой ткани, с характером опухолевого роста РМЖ.

Материал и методы. В качестве исследуемого материала использовалась опухолевая ДНК больных РМЖ (n=99), получавших комплексное лечение в клинике НИИ онкологии СО РАМН. Статус полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* определяли с помощью рестрикционного анализа (Ara S. et al., 1990). Статистическая обработка данных проводилась в пакете прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты. В настоящее время выделяют два типа опухолевого роста РМЖ: уницентрический и мультицентрический. Первый тип, представляющий собой один опухолевый очаг, характеризуется более благоприятным прогнозом. Мультицентричный РМЖ представляет собой несколько опухолевых очагов, расположенных отдельно друг от друга в разных квадрантах молочной железы. Данная форма рака более инвазивна и ассоциирована с большим размером опухолевого узла, с большей

вероятностью лимфогенного метастазирования и рецидивирования, низкой экспрессией рецепторов половых гормонов и более частым позитивным Her2/neu-статусом. Было проведено изучение полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* в опухолевой ткани больных РМЖ с различным характером опухолевого роста. Мы показали тенденцию к увеличению частоты генотипа Pro/Pro (15,0%) в группе больных с уницентрическим РМЖ по сравнению с пациентками с мультицентрическим характером роста, где данный генотип не был представлен вообще (0,0%; $p(\Phi)=0,1$). Отмечена также тенденция к увеличению и уменьшению частот аллелей Arg и Pro, соответственно, в группе пациенток с мультицентрическим характером опухолевого роста РМЖ ($p=0,07$). Полученные результаты косвенно подтверждают установленную ранее ассоциацию полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* с риском развития локорегионарного метастазирования. Больные РМЖ с генотипом Arg/Arg чаще характеризуются мультицентрическим характером опухолевого роста и, соответственно, высокой частотой лимфогенного метастазирования. Напротив, пациенткам с генотипом Pro/Pro свойствен уницентрический РМЖ и низкая вероятность метастазирования в регионарные лимфоузлы.

Таким образом, полученные результаты наряду с представленными ранее свидетельствуют о вкладе Arg72Pro полиморфизма гена *TP53* в опухолевой ткани в клиническое течение РМЖ.

НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ-СУПРЕССОРЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА *TP53* У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.С. ДУЛЬЦЕВА¹, Т.В. СУХАНОВСКАЯ², Е.В. ДЕНИСОВ^{2,3}

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹

Томский государственный университет²

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск³

Актуальность. Наиболее универсальным генетическим изменением в опухолях человека являются соматические мутации в гене *TP53*. Белок p53, являющийся своего рода «стражем генома», поддерживает генетическую стабильность и удаляет потенциально опасные в плане

злокачественного перерождения клетки. Мутации в гене *TP53* значительно модифицируют активность белка p53, что в целом отражается на запуске p53-опосредованных процессов, таких как репарация ДНК, апоптоз, клеточный арест и т.д. Опухоли с мутантным p53 характеризуются