

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА-ОНКОСУПРЕССОРА p53: ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ В РИСКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО

П.А. Гервас¹, Н.А. Сметанникова², М.В. Васильева¹, А.Ю. Добродеев¹,
С.В. Миллер¹

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск¹,
ГНЦ ВБ «Вектор» МЗ РФ, п. Кольцово, Новосибирская обл.²

Актуальность. Рак легкого является одной из основных причин смерти онкологических больных большинства экономически развитых стран мира. Пик манифестации заболевания приходится на 55–60 лет, с максимумом в 65–79 лет. Однако в последние годы отмечена тенденция к ранней манифестации заболевания – в возрасте 30–45 лет, что не может не привлечь внимания врачей-онкологов. Вероятно, решающую роль в детерминации онкологического риска играют особенности индивидуального генетического фона, складывающегося из множества взаимодействующих полиморфных аллелей, патологический эффект которых модифицируется экзогенными и эндогенными факторами (этническая принадлежность, курение, особенности образа жизни и т.д.). На популяционном уровне можно было бы ожидать увеличения у больных раком легкого в возрасте до 55 лет частоты неблагоприятных аллелей или их сочетаний, которые модулируют физико-химические свойства и параметры функциональной активности их продуктов, что увеличивает риск возникновения злокачественной трансформации на фоне воздействия факторов внешней среды.

Ген p53 является ключевым регулятором клеточного цикла и процесса естественной гибели клетки (апоптоза). Известно, что ген p53 полиморфен, установлено 19 нейтральных полиморфизмов и только 3 из них считаются вовлеченными в канцерогенез. Таковыми являются полиморфизм 3 интрона (дупликация 16 пар нуклеотидов), 4 экзона (Arg/Pro полиморфизм в 72 кодоне), 6 интрона (MspI-полиморфизм).

Целью настоящей работы было исследование распределения генотипов гена p53 по 3 интрону, 4 экзону, 6 интрону в группах больных раком легкого «до 55 лет» и «55 лет и старше».

Материал и методы. В исследование включено 177 больных раком легкого (РЛ), получавших лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, среди которых было 164 мужчины и 12 женщин (93 % и 7 % соответственно), средний возраст – $60,3 \pm 8,6$ года. Больные разделены на две группы: до 55 лет (32–54, n=42) и после 55 лет (55–80, n=128), доля курящих составила 89 % и 82 % соответственно. Группу контроля составили 198 здоровых мужчин региона Западной Сибири, средний возраст – $55,6 \pm 6,8$ года. ДНК была выделена из лейкоцитов венозной крови с использованием протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией. Оценка полиморфизма гена p53 проводилась с помощью ПЦР-ПДРФ анализа.

Результаты. Для сравниваемых групп больных был проведен анализ генотипических комбинаций трех вышеуказанных полиморфизмов гена p53. Частота комбинации «диких» генотипов составила 56 % в группе больных раком легкого старше 55 лет, что существенно выше показателей группы контроля – 28 % ($p \leq 0,00$, $X^2=7,69$, OR=4,01, CI95%=1,43–11,3) и группы больных до 55 лет – 30 % ($p \leq 0,004$, $X^2=8,09$). Однако, по данным литературы (Wu et al., 2002), комбинация диких генотипов является наиболее предпочтительной, так как белок p53 характеризуется функционально высокой активностью. Рисксовая значимость данной комбинации генотипов в раке легкого связана, скорее, с воздействием других факторов: максимальной экспозицией канцерогенных воздействий внешней среды, снижением противоопухолевой резистентности организма, а также решающим фактором может служить нарушение с возрастом процессов репарации ДНК и связанное с этим накопление мутаций и хромосомных

аббераций в генах, функционально связанных с геном p53.

Частота комбинации гетерозигот по трем полиморфным сайтам для лиц моложе 55 лет составила 25 % против 4 % в контроле ($p \leq 0,002$, $X^2=8,95$, $OR=3,32$, $CI95\%=1,38-8,08$) и 10 % для лиц старше 55 лет ($p \leq 0,03$, $X^2=4,93$), что свидетельствует об ассоциации данной комбинации генотипов с риском рака легкого в зависимости от возраста. По-видимому, риск РЛ для лиц в возрасте до 55 лет обусловлен наличием комбинации гетерозигот по минорному аллелю гена p53, что может на фоне внешних неблагоприятных воздействий вести к накопле-

нию генетически измененных клеток за счет измененных показателей апоптоза и репарации ДНК. И действительно, согласно данным X. Wu (2002), по мере увеличения числа редких (минорных) аллелей в каждом локусе гена p53 наблюдается снижение показателей апоптотического индекса и эффективности репарации ДНК в лимфобластоидных клеточных линиях, полученных от здоровых людей.

Выводы. Таким образом, нами выявлена ассоциация комбинации гетерозигот по минорному аллелю гена p53 с риском рака легкого для мужчин в возрасте до 55 лет.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.В. Давыдова, Г.Н.Стрижаков, В.Д.Тимофеев

ГУЗ «Хакасский республиканский онкологический диспансер», г. Абакан

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает третье место в структуре общей онкологической заболеваемости и первое место среди злокачественных новообразований у женщин (19,4 %). По данным ВОЗ, ежегодно в мире заболевает около 500 тыс. человек. В Республике Хакасия также регистрируется стойкое увеличение заболеваемости раком молочной железы. В 2001 г. удельный вес РМЖ составлял 10,2 %, в 2005 г. – 11,9 %. Среднегодовой прирост по Хакасии составляет 5,3 %. Заболеваемость на 100 тыс. населения увеличилась – 24,8 в 2001 г. и 38,5 в 2005 г.

Сложность проблемы лечения рака молочной железы обусловлена двумя основными факторами. С одной стороны, это заболевание представляет большую опасность для жизни, что оправдывает использование самых радикальных средств. С другой стороны, в эпицентре хирургического воздействия оказывается молочная железа, относящаяся к эстетически значимым органам. Потеря молочной железы вызывает у большинства женщин серьезную психологическую травму, побуждая к разработке и изучению возможностей органосохраняющих операций

при злокачественных опухолях молочной железы. С развитием органосохраняющей хирургии возникла клиническая необходимость в получении уточняющих данных о характере и распространенности опухолевого процесса. К ним относятся: точные размеры опухолевого очага, взаимоотношение его с кожными покровами и окружающими мягкими тканями, количество опухолевых очагов и точная их локализация, состояние регионарных зон лимфатического оттока. С помощью маммографического скрининга и современной ультразвуковой аппаратуры стало возможно диагностировать ранние стадии рака молочной железы. Золотым стандартом в оценке природы непальпируемых образований является морфологическая верификация.

Цель работы. Изучить возможности раннего выявления непальпируемых опухолей молочных желез. Оценить результаты органосохраняющего лечения больных с раком молочной железы.

Материал и методы. В исследование вошла группа женщин в возрасте от 19 до 70 лет (21 человек), находившихся на лечении в Хакасском республиканском онкологическом диспансере с