

УДК: 614.2+575+616.1+618.19-006

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛЕЙ BOADICEA и Penn II

¹ А.Р. Акильжанова, ¹ А.С. Жакупова, ¹ Ж.М. Нуркина, ² Т.А. Адылханов, ² Т.К. Рахыпбеков

¹РГП "Национальный центр биотехнологии" КН МОН РК, Астана, Казахстан

²Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

Генетическое тестирование генов BRCA1 и BRCA2 на предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) и раку яичников (РЯ) может помочь в выборе тактики лечения у индивидуумов с семейной предрасположенностью, выявляя индивидуумов, имеющих высокий риск развития рака. Таким людям можно затем рекомендовать проведение скрининга с более раннего возраста, профилактическую мастэктомию или оофорэктомию, или потенциальную химиопрофилактику, например тамоксифеном [1-3]. Однако проведение генетического тестирования в широкой популяции пока относительно дорого и может вызывать негативные психологические эффекты [4,5]. С другой стороны мутации в этих генах встречаются реже в общей популяции. Поэтому для проведения эффективного генетического тестирования и консультирования важно, чтобы генетическое тестирование проводилось тем лицам, которые наиболее подвержены риску иметь мутации в генах. Изучение и выявление семейной предрасположенности к раку имеет важное значение в таких случаях, включающее построение родословной до трех поколений в семье и расчет риска с помощью валидизированных методик.

Разработаны и созданы различные математические модели, позволяющие предсказывать вероятности носительства мутаций и риск развития рака и тем самым рационально выбирать индивидуумов для генетического тестирования. В литературе описаны несколько моделей, предсказывающих риск носительства мутаций BRCA1 и BRCA2 и риск развития РМЖ или РЯ, такие как BRCAPRO [6-8], Myriad II [9], Couch (also known as Penn) [10], Family history assessment Tool (FHAT) [11], Manchester [12], Penn II [13], IBIS [14], Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) [15].

Некоторые из этих моделей - модели логистической регрессии, использующие описательные критерии семейного анамнеза. Их можно непосредственно применять в клинической практике, а также можно включать и негенетические факторы риска. Каждая модель рассчитывает риск на основе включения различных диагнозов рака в семье. Во всех моделях учитывается семейный анамнез наличия РМЖ и РЯ, в моделях Penn II дополнительно учитывается информация о раке предстательной и поджелудочной желез.

Для изучения генетического риска развития РМЖ мы выбрали модели BOADICEA, разработанную учеными генетическими эпидемиологами Кембриджского университета, Великобритания [15] и Penn II, разработанную учеными Университета Пенсильвании США [13], которые обладают высокой чувствительностью 90%, можно применять у любых индивидуумов независимо от статуса рака, пола, степени и количества случаев рака в семье, просты и удобны в использовании, доступны в интернете.

Модель расчета генетического риска к развитию РМЖ BOADICEA, Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, рассчитывает

предрасположенность по мутациям в генах предрасположенности BRCA1и BRCA2 вместе с полигенным компонентом, отражающим общий эффект множественных генов на риск развития рака молочной железы.

В основе модели использован комплексный анализ наследования РМЖ и РЯ объединенных данных популяционных исследований 1484 случаев РМЖ и 156 семей с множественными случаями заболевания.

Модель позволяет оценить эффекты BRCA1 и BRCA2, с аллельной частотой 0,051% и 0,065% соответственно, и эффект генов низкой пенетрантности с множественными эффектами на риск развития РМЖ [16].

По этой модели частота рака молочной железы в возрасте t рассчитывается по формуле:

$$\lambda_k(t) = \lambda_{k,0}(t) \exp(X)$$

где $k=0,1,2$, для не носителей мутаций, носителей мутаций в гене BRCA1, носителей мутаций в гене BRCA2 соответственно. X – полигенный компонент, распространенный со средней 0 и различием δ^2 , и независимый от возраста. Рассчитано, что δ^2 равен 1,67, и одинаков для носителей мутаций в генах BRCA1/2, и не носителей не выявили значительной разницы δ^2 между носителями и не носителями мутаций [15].

Модель Penn II может быть использована для предсказания вероятности, что индивидуум имеет мутации в генах BRCA1 или BRCA2. В общем, индивидуумы с 5-10% шансом иметь мутации в любом из этих генов считаются кандидатами для последующего генетического тестирования. Эта модель не рассчитывает риск РМЖ, она фокусируется на расчете шансов наследования мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 [13].

Цель исследования: оценить генетический риск РМЖ в популяции с помощью математических моделей.

Материал и методы. Мы проводили интервьюирование женщин, обращавшихся на консультацию к маммологу в поликлинику Регионального онкологического диспансера г.Семей с июля по декабрь 2009 года. Интервью проводилось по специальным анкетам с заполнением карт участника исследования, включающих вопросы относительно возраста, национальной принадлежности, подробного семейного анамнеза до 3 поколений, факторов риска РМЖ и др. Для каждой женщины строились родословные семей до 3 поколений. По возможности поднимались медицинские карты больных для подтверждения информации о случаях рака в семье, полученными в ходе интервью. В исследование было включено 225 женщин (средний возраст $51 \pm 12,7$ лет). Для изучения генетического риска развития РМЖ мы выбрали модели BOADICEA - Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, доступная он-лайн (<https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd1/v1/bd.cgi>), которая позволяет рассчитывать предрасположенность по мутациям в генах предрасположенности BRCA1/2 вместе с полигенным компонентом, отражающим общий эффект множественных генов на риск развития РМЖ. А также

модель Penn II - <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2> [13].

Результаты. В таблице 1 показаны предсказанные

вероятности носительства мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 для женщины, у которой развился рак молочной железы, независимо от семейного анамнеза.

Таблица 1 – Рассчитанные вероятности носительства мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 для женщины, у которой развился рак молочной железы, независимо от семейного анамнеза (модель BOADICEA)

Возраст начала заболевания (лет)	Рак молочной железы	
	BRCA1	BRCA2
30	0,051	0,050
40	0,016	0,020
50	0,004	0,015
60	0,002	0,012
70	0,001	0,008

Относительные риски носительства мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 были высчитаны для декад, частота возникновения в популяции меняется с интервалом каждые пять лет, частота мутаций, рассчитанная с помощью BOADICEA модели, остается постоянной каждые пять лет. Согласно модели среди женщин, у которых развился бы рак молочной железы к 30 годам, примерно 10% являлись бы носительницами мутаций в

генах BRCA1 и BRCA2. Вероятность носительства мутаций уменьшается с возрастом к примерно до 1% к 70 годам.

Рассчитанные вероятности носительства мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 для индивидуумов, у которых развился бы РМЖ, и которые имели бы матерей, с диагностированным РМЖ в различном возрасте показаны в таблице 2.

Таблица 2 – Рассчитанные вероятности носительства мутаций в генах BRCA1/2 для больных раком молочной железы, имеющих матерей, больных раком молочной железы (модель BOADICEA)

Возраст начала РМЖ у указанной больной (лет)	Ген	Возраст начала заболевания РМЖ у матери (лет)				
		30	40	50	60	70
30	BRCA1	0,400	0,223	0,075	0,045	0,042
	BRCA2	0,318	0,221	0,196	0,153	0,102
40	BRCA1	0,212	0,087	0,025	0,014	0,013
	BRCA2	0,211	0,107	0,082	0,062	0,041
50	BRCA1	0,056	0,020	0,006	0,003	0,003
	BRCA2	0,180	0,080	0,061	0,047	0,032
60	BRCA1	0,023	0,008	0,002	0,001	0,001
	BRCA2	0,134	0,058	0,045	0,036	0,025
70	BRCA1	0,019	0,006	0,002	0,001	0,001
	BRCA2	0,080	0,034	0,028	0,024	0,017

Вероятности носительства мутаций для обоих генов снижаются с повышением возраста при постановке диагноза указанной больной и ее матери. Снижение более значимо для гена BRCA1, чем для BRCA2, показывая, что частота мутаций в гене BRCA1 выше, чем в гене BRCA2 в раннем возрасте и ниже в более старшем возрасте.

В таблице 3 показаны рассчитанные вероятности носительства мутаций в генах BRCA1/2 для женщин с РМЖ, имеющих мать и сестру, болеющих РМЖ в различных возрастах. Вероятности носительства мутаций выше, если индивидуум имеет двух родственников, диагностированных РМЖ, в сравнении с теми женщинами, у которых только один родственник страдал бы РМЖ. Вероятность носительства мутаций в гене BRCA2 выше, чем в гене BRCA1, за исключением случаев, когда оба случая диагностированы в возрасте ранее 40 лет. Разница значительна, когда все случаи диагностированы в возрасте 50 лет и старше, когда вероятности носительства мутаций в гене BRCA1 низкие.

В таблице 4 показаны относительные риски (ОР) РМЖ для члена семьи в различных возрастах, ассоциированных с матерью, диагностированной РМЖ, рассчи-

танные с помощью модели BOADICEA и Penn II. Также в таблице показаны данные для сравнения - относительные риски РМЖ, выявленные в самом большом совместном анализе данных популяционных исследований в семейных рисках рака молочной железы (Collaborative Group in Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001) [17]. Относительный риск снижается с возрастом с 5,66 в возрасте 30 лет до 1,65 в возрасте 70 лет. ОР в возрасте 25 лет (3,36) ниже, чем в возрасте 30 лет, частота развития РМЖ у носителей мутаций в таком возрасте наиболее высокая. Рассчитанные риски развития РМЖ в возрастной группе 40-49 лет очень схожи с данными совместного исследования Collaborative Group analysis; в более старших возрастных группах немного выше. Полигенный компонент модели BOADICEA представляет комбинированный эффект на формирование риска РМЖ низко-пенетрантных генов предрасположенности к РМЖ. Наиболее изученными из них к настоящему времени являются TP53, ATM CHEK2 [18-22]. В случае CHEK2 мутация 1100delC (делеция нуклеотида С в положении 1100) повышает относительный риск РМЖ в 2 раза, независимо от семейной истории рака молочной железы [22].

Таблица 3 – Рассчитанные вероятности носительства мутаций в генах BRCA1/2 для больной раком молочной железы, имеющих мать и сестру, больных раком молочной железы (модель BOADICEA)

Возраст начала РМЖ у матери (лет)	Возраст начала РМЖ у указанной больной: 30 лет							Возраст начала РМЖ у указанной больной: 40 лет							Возраст начала РМЖ у указанной больной: 50 лет						
	Возраст начала РМЖ у сестры (лет)							Возраст начала РМЖ у сестры (лет)							Возраст начала РМЖ у сестры (лет)						
	30	40	50	60	70	30	40	50	60	70	30	40	50	60	70	30	40	50	60	70	
30	BRCA1	0,577	0,497	0,275	0,239	0,288	0,467	0,367	0,170	0,127	0,140	0,510	0,428	0,405	0,336	0,243					
	BRCA2	0,387	0,427	0,575	0,544	0,429	0,403	0,396	0,453	0,393	0,287	0,126	0,064	0,020	0,012	0,012					
40	BRCA1	0,498	0,389	0,179	0,135	0,149	0,367	0,231	0,084	0,055	0,054	0,426	0,267	0,215	0,165	0,111					
	BRCA2	0,427	0,419	0,476	0,411	0,300	0,397	0,308	0,281	0,218	0,147	0,046	0,020	0,006	0,003	0,003					
50	BRCA1	0,274	0,179	0,065	0,044	0,047	0,169	0,084	0,026	0,016	0,015	0,402	0,214	0,165	0,127	0,086					
	BRCA2	0,577	0,478	0,444	0,364	0,262	0,454	0,281	0,224	0,171	0,115	0,031	0,012	0,003	0,002	0,002					
60	BRCA1	0,237	0,134	0,044	0,028	0,029	0,127	0,054	0,016	0,009	0,009	0,334	0,165	0,127	0,099	0,068					
	BRCA2	0,549	0,414	0,365	0,295	0,210	0,394	0,219	0,171	0,132	0,089	0,033	0,012	0,003	0,002	0,002					
70	BRCA1	0,286	0,148	0,046	0,029	0,028	0,140	0,054	0,015	0,009	0,008	0,241	0,111	0,086	0,068	0,047					
	BRCA2	0,433	0,302	0,262	0,209	0,146	0,288	0,147	0,115	0,089	0,060										
Возраст начала РМЖ у матери (лет)	Возраст начала РМЖ у указанной больной: 60 лет							Возраст начала РМЖ у указанной больной: 70 лет													
	Возраст начала РМЖ у сестры (лет)							Возраст начала РМЖ у сестры (лет)													
	30	40	50	60	70	30	40	50	60	70	30	40	50	60	70						
30	BRCA1	0,100	0,061	0,021	0,013	0,013	0,101	0,057	0,019	0,011	0,011										
	BRCA2	0,439	0,340	0,312	0,260	0,186	0,279	0,207	0,194	0,164	0,117										
40	BRCA1	0,061	0,028	0,008	0,005	0,005	0,057	0,024	0,007	0,004	0,004										
	BRCA2	0,339	0,193	0,155	0,122	0,083	0,206	0,111	0,091	0,074	0,051										
50	BRCA1	0,021	0,008	0,002	0,001	0,001	0,019	0,007	0,002	0,001	0,001										
	BRCA2	0,309	0,154	0,120	0,096	0,066	0,192	0,091	0,073	0,060	0,042										
60	BRCA1	0,013	0,005	0,001	0,001	0,001	0,011	0,004	0,001	0,001	0,001										
	BRCA2	0,256	0,120	0,095	0,077	0,054	0,161	0,073	0,059	0,049	0,035										
70	BRCA1	0,013	0,005	0,001	0,001	0,001	0,011	0,004	0,001	0,001	0,001										
	BRCA2	0,183	0,082	0,065	0,054	0,038	0,115	0,050	0,041	0,035	0,025										

Таблица 4 – Относительные риски (ОР) рака молочной железы для члена семьи в различных возрастах, ассоциированных с семейным анамнезом заболевания у родственника первой степени родства (мать)

Возраст (лет)	Рассчитанный относительный риск	
	BOADICEA	Риск в популяции ^a
25	3,36	
30	5,66	5,7
35	2,47	
40	2,18	2,0
45	1,92	
50	1,87	1,6
55	1,80	
60	1,76	1,4
65	1,70	
70	1,65	

Примечания
 1 Для рассчитанных относительных рисков возраст начала заболевания у матери и у консультируемого родственника одинаковы;
 2 а – Данные совместного анализа группы ученых Collaborative Group in Hormonal Factors in Breast Cancer (2001) [17]

Таким образом, одним из наиболее важных в оценке генетического риска предрасположенности к РМЖ является наличие РМЖ у родственников первой степени, возраст начала заболевания. Риск для матери или сестры больной РМЖ увеличивается со снижением возраста начала заболевания у больной. Более того риск для индивидуума увеличивается с количеством членов семьи, болеющих раком молочной железы, резко увеличиваясь для женщин как минимум с двумя родственницами первой степени родства, болеющих раком молочной железы. Эти данные подтверждают гипотезу распространения РМЖ в общей популяции, включающей небольшое количество генетических случаев, комбинированных с большим числом негенетических случаев.

Выявление групп риска РМЖ в общей популяции

можно по следующим критериям:

- 1) группа высокого риска – семьи, в которых с высокой долей вероятности определяются мутации генов BRCA1 или BRCA2;
- 2) группа умеренного риска - женщины с высоким риском развития РМЖ в связи с наличием этой формы злокачественного новообразования у ближайших родственников;
- 3) группа низкого риска - женщины, у которых, несмотря на наличие среди родственников случаев заболевания РМЖ риск развития этого заболевания возрос незначительно.

В нашем исследовании оценки генетического риска с использованием моделей BOADICEA и Penn II женщины распределились следующим образом по группам риска (рисунок 1).

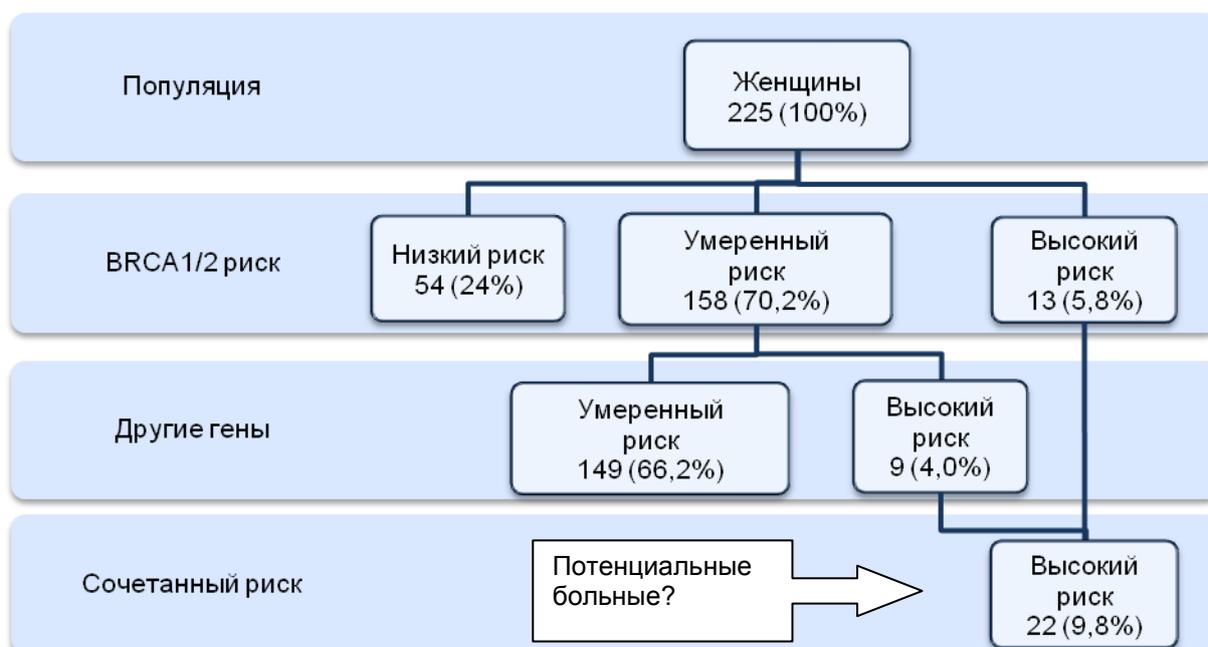


Рисунок – Оценка генетического риска в популяции женщин Семипалатинского региона

Согласно оценочного риска вклада мутаций в генах BRCA1/2 в развитие РМЖ высокий риск составляет 5,8%. Другие гены и факторы вносят свой вклад еще 4,0%. Генетический сочетанный риск составляет 9,8%, что согласуется с данными литературы, что генетическая предрасположенность к РМЖ в разных популяциях составляет 5—15%, и около половины таких случаев развиваются вследствие мутаций BRCA1 и BRCA2 [23-25].

Именно группа женщин, имеющих высокий риск РМЖ, подпадают под категорию потенциальных больных, у которых необходимо проведение более частого обследования на предмет выявления возможного раннего РМЖ, разработка мер профилактики.

Рак молочной железы – заболевание, которое не имеет патогномичных количественных лабораторных изменений, диагноз в основном основывается на клинических данных и данных инструментальных методов исследования. Так как ранняя диагностика заболевания один из главных факторов, определяющих выживаемость после рака, становится очень важным определить до начала клинической манифестации заболевания женщин с высоким риском развития РМЖ. Носители мутаций в генах BRCA1/2 заболевают раком в 80-90% случаев, анализ мутаций может быть проведен в любом возрасте (начиная с раннего детского), заболевания возникают не ранее времени полового созревания (как правило – значительно позже).

Таким образом, появилась возможность выявлять в генетически отягощенных семьях лиц, у которых с очень высокой вероятностью в течение жизни возникнет злокачественное новообразование. Расчет вероятности носительства мутаций и расчет генетического риска развития РМЖ можно проводить с помощью валидизированных математических моделей, разработанных различными учеными. В нашем исследовании мы использовали модели BOADICEA и PennII, доступные к свободному пользованию он-лайн, позволяющие оценить генетический риск развития РМЖ в популяции. Такая возможность создала принципиально новую ситуацию для профилактики онкозаболеваний – необходимость выделять группы с очень высоким риском заболевания, проводить для этой группы более частые и как можно более тщательные медицинские осмотры, возможно, выработать какие-то специфические рекомендации по образу жизни и приёму медикаментов.

Литература:

1. Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W.L.J., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. //N E J Med. - 2001. – Vol. 345. – P. 159–164.
2. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L., Frost M.H., Grant C.S., Donohue J.H., Woods J.E., McDonnell S.K., Vockley C.W., Deffenbaugh A., Couch F.J., Jenkins R.B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers //J Natl Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 1633–1637.
3. King M.C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B.K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial //JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 2251–2256.
4. Burke W., Daly M., Garber J., Botkin J., Kahn M.J., Lynch P., McTiernan A., Offit K., Perlman J., Petersen G.,

Thomson E., Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. //JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 997–1003.

5. Davis J.G. Predictive genetic tests: problems and pitfalls //Ann NY Acad Sci. - 1997. – Vol. 833. – P. 42–46.

6. Berry D.A., Iversen E.S. Jr, Gudbjartsson D.F., Hiller E.H., Garber J.E., Peshkin B.N., et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. //J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 2701-2712.

7. Parmigiani G., Berry D., Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. //Am J Hum Genet. – 1998. - Vol. 62. – P. 145-158.

8. Berry D.A., Parmigiani G., Sanchez J., Schildkraut J., Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history //J Natl Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 227-238.

9. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E., Hulick M., Ward B.E., Lingenfelter B., et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. //J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1480-1490.

10. Couch F.J., DeShano M.L., Blackwood M.A., Calzone K., Stopfer J., Campeau L., et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. //N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1409-1415.

11. Gilpin C.A., Carson N., Hunter A.G. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. //Clin Genet. – 2000. – Vol. 58. – P. 299-308.

12. Evans D.G., Eccles D.M., Rahman N., Young K., Bulman M., Amir E., et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. //J Med Genet. – 2004. – Vol. 41. – P. 474-480.

13. The Penn II BRCA1 and BRCA2 mutation risk evaluation model. - 2008.

14. Tyrer J., Duffy S.W., Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. //Stat Med. - 2004. – Vol. 23. – P. 1111-1130.

15. Antoniou A.C., Pharoah P.D., McMullan G., Day N.E., Stratton M.R., Peto J., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. //Br J Cancer. – 2002. – Vol. 86. – P. 76-83.

16. Antoniou A.C., Pharoah P.P., Smith P., Easton D.F. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. //Br J Cancer. – 2004. – Vol. 91. – P. 1580-1590.

17. Collaborative Group in Hormonal Factors in Breast Cancer Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. //Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1389–1399.

18. Swift M., Chase C.L., Morrell D. Cancer predisposition of ataxiatelangiectasia heterozygotes //Cancer Genet Cytogenet. – 1990. – Vol. 46. – P. 21–27.

19. Antoniou A.C., Pharoah P.D., McMullan G., Day N.E., Ponder B.A., Easton D. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. //Genet.Epidemiol. - 2001. – Vol. 21. – P. 1–18.

20. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci //Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 1087–1093.

21. Byrnes G.B., Southey M.C., Hopper J.L. Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? //Breast Cancer Research. - 2008. - Vol. 10. - P. 208-210.

22. The CHEK2-Breast Cancer Consortium Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations //Nat Genet. - 2002. - Vol. 31. - P. 55-59.

23. Dunning A.M., Healey C.S., Pharoah P.D., Teare M.D., Ponder B.A., Easton D.F. A systematic review of ge-

netic polymorphisms and breast cancer risk. //Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. - 1999. - Vol. 8. - P. 843-854.

24. Pharoah P.D., Dunning A.M., Ponder B.A., Easton D.F. Association studies for finding cancer susceptibility genetic variants. //Nat. Rev. Cancer. - 2004. - 4. - P. 850-860.

25. Breast Cancer Assoc. Consort. 2006. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium. //J. Natl. Cancer Inst. - 2006. - Vol. 98. - P. 1382-1396.

BOADICEA ЖӘНЕ PENN II моделдер жәрдемімен популяциядағы сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупін бағалау

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупін зерттеу үшін 90% сезімталдығы жоғары, қолдану жағынан қарапайым және қолайлы, интернетте оңай жұмыс істеу ерекшеленетін BOADICEA және PennII моделдері таңдалып алынды. Бағалау қаупіне сәйкес BRCA1/2 гендерінің мутациясы салымы сүт безі қатерлі ісігінің дамуында жоғары қауіп болып 5,8% құрайды. Басқа гендер мен факторлар өз үлестерін 4%-на енгізеді. Сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупі 9,8% құрайды. Сүт безі қатерлі ісігіне генетикалық бейімділік қауіпімен бағалауында тумаларында сүт безі қатерлі ісігінің бірінші дәрежелі болуы және тумалардың ауруға шалдығу жасы маңызды болып есептеледі. Жасарған сайын науқастарда аурудың басталуы сүт безі ісігіне шалдыққан науқастың анасына не әпкесіне ауру қауіпі жоғарылайды. Индивидуумның ауруға шалдығу қауіпі сүт безі қатерлі ісігімен ауратын жанұялар мүшелер санына байланысты, сонымен сүт безі қатерлі ісігімен ауратын кем дегенде екі бірінші дәрежелі ағайынды туысы бар әйелдердің сүт безі қатерлі ісігіне шалдығу қауіпі кент жоғарылайды.

Evaluation of genetic risk of breast cancer in population using models BOADICEA AND PENN II

To study the genetic risk of breast cancer models BOADICEA, and Penn II were selected. They characterized by a high sensitivity 90%, application for all individuals regardless of the status of cancer, sex, grade and incidence of cancer in the family, simple and easy to use, free availability at Internet. According to the assessment of risk the contribution of mutations in the genes BRCA1/2 in the development of breast cancer risk is 5.8%. Other genes and factors contribute to 4.0%. A combined genetic risk of developing breast cancer is 9.8%. One of the most important in assessing genetic risk of predisposition to breast cancer is the presence of breast cancer in first-degree relatives and age at onset of disease. Risk to mother or sister with breast cancer patients increased with a decrease in age of onset in patients. Furthermore the risk for an individual increases with the number of family members suffering from breast cancer, increasing sharply for women with at least two relatives of first-degree relatives suffering from breast cancer.

УДК 616.17.89-008-084-614.876.005.584

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ, У ПОТОМКОВ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ

Л.М. Пивина¹, А.К. Мусаханова¹, Ж.И. Смагулова², Т.И. Белихина³

¹Государственный медицинский университет г. Семей, ²Военный госпиталь г. Семей

³НИИ радиационной медицины и экологии, г. Семей

Clinical and epidemiological methods for diagnostics and prevention of cardiovascular diseases due to endothelial dysfunction in the offspring of the population exposed to radiation

In the paper we have presented results of study for population, clinical, laboratorial, genetic effects of indirect radiation exposure in the offspring of irradiated parents. It was performed study of life quality in the patients with manifested forms of Ischemic heart disease. It was developed algorithm for early donosological diagnostics of IHD which can define primary prophylactic measures for Ischemic heart disease

Длительный мониторинг лиц Семипалатинского региона, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие 40 летних испытаний ядерного оружия, свидетельствует о росте показателей распространенности болезней системы кровообращения [1]. Одним из наиболее информативных интегральных показателей влияния окружающей среды на здоровье человека, является состояние здоровья потомства экспонированных лиц. Накопление «мутагенного груза» и снижение индивидуальной гетерозиготности приводят к ограничению способности организма отвечать адаптационными и компенсаторными реакциями защиты на внешние воздействия, приводя к развитию мультифакториальных заболеваний [2]. Болезни, возникающие в результате

нарушения гомеостатического баланса под влиянием комплекса эндогенных факторов риска и факторов воздействия окружающей среды, влияют не только на физическое состояние человека. Они изменяют его психологию, эмоциональные реакции, а также создают значительные проблемы в социальной области, значительно снижая качество жизни.

Исследование молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний относится к одной из наиболее серьезных задач современной генетики. Для таких заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, являющегося результатом взаимодействия генетических факторов с факторами внешней среды. Однако для каждого конкретного заболева-