

Получена: 27 мая 2016 / Принята: 22 июня 2016 / Опубликовано online: 30 июня 2016

УДК 618.19 – 006 - 614.876 (574.41)

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА 5382insC ГЕНА BRCA1 У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕМИПАЛАТИНСКОГО ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЯДЕРНОГО ПОЛИГОНА И ИХ ПОТОМКОВ

Бакытбек А. Апсаликов, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Генетические изменения играют существенную роль среди факторов риска рака молочной железы, однако их механизмы возникновения и вклад в развитие заболевания окончательно не определены.

Цель исследования: определение частоты полиморфизма 5382insC гена BRCA1 у больных семейным раком молочной железы в регионе радиэкологического неблагополучия Семипалатинского ядерного полигона в первом и втором поколениях облученных.

Материалы и методы: Обследованы 250 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, казахской национальности, в том числе 190 больных раком молочной железы, распределенные на группы. В первую группу вошли 60 больных с наличием семейного анамнеза, подвергавшиеся непосредственному облучению и их потомки. Во вторую группу включены 65 больных с семейным анамнезом без радиэкологического, в третью – 65 пациенток без семейного и радиэкологического анамнеза. Пациентки и женщины контрольной группы были распределены в зависимости от наличия непосредственного облучения (в первой группе) и по возрасту (старше и моложе 50 лет) – в остальных. Исследована частота полиморфизма 5382insC гена BRCA1. Для статистического анализа частотных различий использовали односторонний точный критерий Фишера. Граничным уровнем значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты: Частота исследованного полиморфизма была выше в общей группе больных раком молочной железы с семейным и радиэкологическим анамнезом, где она составила 20%, тогда как при отсутствии радиэкологического анамнеза – 7,7%, семейного и радиэкологического анамнеза – 6,2%, а в контрольной группе – 3,3% ($p=0,038$, $p=0,019$, $p=0,004$ соответственно). При распределении на непосредственно облученных и потомков и по возрастам статистически значимые различия получены не были.

Выводы: Имеются различия частоты полиморфизма 5382insC гена BRCA1 у женщин с раком молочной железы в коренной популяции Восточного Казахстана, связанные с наличием семейного и радиэкологического анамнеза.

Зарегистрировано значимое превышение частоты данного полиморфизма у больных с наличием семейного и радиэкологического анамнеза над контрольной группой и пациентками с раком молочной железы с семейным анамнезом без радиэкологического и без семейного и радиэкологического анамнеза, что свидетельствует о ведущей роли радиационного фактора в накоплении мутации 5382insC гена BRCA1 в популяции.

Ключевые слова: Рак молочной железы; семейный рак; облучение; BRCA1.

Abstract

**THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS
OF THE GENE 5382insC BRCA1 IN PATIENTS
WITH FAMILIAL BREAST CANCERS ARE EXPOSED
TO IONIZING RADIATION AS A RESULT
OF SEMIPALATINSK NUCLEAR TEST SITE
AND THEIR DESCENDANTS**

Bakytbek A. Apsalykov, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

**Semey State Medical University,
Department of Oncology and radiology,
Semey, Kazakhstan.**

Genetic changes play an important role among the risk factors for breast cancer, but their mechanisms of and contribution to the development of the disease is not finalized.

Purpose of the study: determining the frequency of the BRCA1 gene polymorphism 5382insC in patients with familial breast cancers in the region radiological trouble Semipalatinsk nuclear test site in the first and second generations of irradiated.

Materials and methods: The study included 250 women aged 40 to 79 years, Kazakh nationality, including 190 breast cancer patients, distributed in groups. The first group included 60 patients with a family history, exposed to direct radiation and their descendants. The second group included 65 patients with a family history without radiological, in the third - 65 patients without a family history and radiological. Patients and women in the control group were assigned depending on the availability of direct irradiation (the first group) and age (older and younger than 50 years old) - in the other. Studied the frequency of BRCA1 gene polymorphism 5382insC. For statistical analysis of the frequency difference using one-sided Fisher's exact test. The boundary significance level to disprove the null hypothesis accepted $p < 0,05$.

Results: The frequency of the studied polymorphism was higher in the total group of breast cancer patients with a family history of radioecological and where it was 20%, whereas in the absence of radiological history - 7.7%, family history and radiological - 6.2%, while in the control group - 3.3% ($p = 0.038$, $p = 0.019$, $p = 0.004$, respectively). The allocation to the directly irradiated and children, and by age, statistically significant differences were not obtained.

Conclusions:

There are differences in the frequency of the BRCA1 gene polymorphism 5382insC in women with breast cancer in indigenous population of East Kazakhstan, due to the presence of family history and radiological.

Registered significant excess frequency of this polymorphism in patients with the presence of family and radiological history of the control group and female patients with breast cancer with a family history without radiological and without family and radiological history, indicating that the leading role of the radiation factor in the accumulation of 5382insC BRCA1 gene mutations in the population.

Keywords: breast cancer; family cancer; irradiation; BRCA1.

Түйіндеме

СЕМЕЙ СЫНАҚ ЯДРОЛЫҚ ПОЛИГОННИҢ ИОНДАУШІ САУЛЕЛЕНДІРУ ӘСЕРІНІҢ НӘТИЖЕСІНДЕ ОТБАСЫЛЫҚ СҮТ БЕЗІ ОНЫМЕН АУРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ҰРПАҚТАРЫНДА BRCA1 5382insC ГЕННІҢ ПОЛИМОРФИЗМ ЖИІЛІГІ

Бақытбек А. Апсаликов, <http://orcid.org/0000-0001-6983-9224>

Семей қ. Мемлекеттік медицина университеті,
Онкология жән визуальді диагностика кафедрасы
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Сүт безі обырының дамуында генетикалық өзгерістердің біршама рөлі бар, бірақ олардың даму механизмі мен сырқаттың дамуындағы рөлі аяғына дейін зерттелмеген.

Зерттеудің мақсаты: радиоэкологиялық қолайсыз Семей ядролық полигоны аймағындағы жанұялық сүт безі обыры бар сәулеленген адамдардың бірініші және екінші ұрпақтарында 5382insC BRCA1 генінің полиморфизм жиілігін анықтау.

Материалдар мен әдістер: 40 жастан 79 жасқа дейін қазақ ұлтынан, 250 әел адам зерттелді, соның ішінде 190 сүт безі обырымен аурады, топтарға бөлінді. 1 – ші топқа отбасылық анамнезі бар, тікелей сәулеленуге топ болған әельдер және олардың ұрпақтарынан 60 адам кірді. 2 – ші топқа отбасылық анамнезі бар, бірақ радиоэкологиялық әсерсіз 65 адам, 3 – ші топқа отбасылық және радиоэкологиялық анамнезісіз 65 науқас. Науқастармен бақылау тобының әелдері тікелей сәулелендіруге (1- ші топқа және жасына 50 жастан жас және 50 жастан үлкен). Байланысты басқа топтарға бөлінді. 5382insC BRCA1 полиморфизмінің жиілігі зерттелді. Жиілікті өзгешіліктердің статистикалық анализдеу үшін бір жақты нақты Фишер критеріі қолданылды. Нельдік гипотизаның жоққа шығарудің шекаралық мәнділігін $p < 0,05$ деп алынды.

Нәтижелері: Зерттелген полиморфизмнің жиілігі жанұялық және радиоэкологиялық анамнезі бар сүт безі обырымен сырқаттанғандар арасында басқа топтармен салыстырғанда жоғары болды. Онда ол 20% құрады, ал радиологиялық тарихы болмаған кезде - 7,7%, радиологиялық және отбасылық тарихы - 6,2%, ал бақылау тобында - 3,3% ($p = 0,038$, $p = 0,019$, $p = 0,004$ Тиісінше). Тікелей Сәулеленген мен ұрпақтары бар, сондай-ақ жасы бойынша бөлу, статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ.

Қорытынды:

Шығыс Қазақстанның жергілікті халықтың сүт безі рагымен ауыратын әйелдердің BRCA1 гендік полиморфизм 5382insC жиілігі айырмашылықтар бар, отбасылық тарихы және радиологиялық қатысуымен байланысты.

Бұл полиморфизмнің отбасылық және радиоэкологиялық анамнезі бар науқастарда бақылау тобымен сүт безі обырымен ауыратын отбасылық анамнезі бар бірақ радиоэкологиялық анамнезі жоқ және отбасылықты радиоэкологиялықта анамнездері жоқ әельдерге қарағанда жиілігі жоғары екені анықталды. Бұл ақпарат BRCA1 5382insC геннің папуляциядағы мутацияның жинақталуында радиационді фактордың жетекші ролің дәлелдейді.

Негізгі сөздер: Сүт безі обыры; жанұялық обыр; сәулелену; BRCA1.

Библиографическая ссылка:

Апсаликов Б.А. Частота полиморфизма 5382insC гена BRCA1 у больных семейным раком молочной железы, подвергавшихся действию ионизирующего излучения в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона и их потомков // Наука и Здравоохранение. 2016. №3. С. 58-66.

Apsalykov B.A. The frequency of polymorphisms of the gene 5382insC BRCA1 in patients with familial breast cancers are exposed to ionizing radiation as a result of Semipalatinsk nuclear test site and their descendants. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 3, pp. 58-66.

Апсаликов Б.А. Семей сынақ ядролық полигоннің иондауші саулелендіру әсерінің нәтижесінде отбасылық сүт безі обырымен ауратын науқастарда және олардың ұрпақтарында BRCA1 5382insC геннің полиморфизм жиілігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №3. Б. 58-66.

Введение

Рак молочной железы – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в современном мире [1,4]. Как и для большинства неинфекционных патологий, нельзя назвать какой-то один ведущий фактор риска заболевания раком молочной железы – на существующем уровне изучения его считают полиэтиологическим процессом, связанным с сочетанием генетических, средовых, поведенческих факторов [14,21].

Рак молочной железы распространен во всех человеческих популяциях [13,16]. Однако заболеваемость варьирует в значительных пределах. Считается, что она более высока в развитых странах, однако наиболее вероятно это связано с большей продолжительностью жизни населения. Имеются и другие особенности заболеваемости, связанные с популяционными факторами. В частности, далеко неодинаковы относительные частоты семейного рака молочной железы у женщин различных национальностей [6,10,20].

Несмотря на активное изучение генетических предикторов заболевания и очевидный вклад таковых в генез семейного рака, наличием изученных наследуемых мутаций удается объяснить не более 20-40% случаев последнего [8,9]. Возможно, определенную роль здесь играет вклад неизученных наследственных факторов, но вероятно и роль общих для нескольких поколений женщин негативных воздействий внешней среды [7,12]. Одним из таких факторов может быть антропогенное ионизирующее излучение [18], имеющееся в нескольких регионах, к числу которых относятся территории, прилегающие к бывшему

Семипалатинскому испытательному полигону [3].

Цель исследования: определение частоты полиморфизма 5382insC гена BRCA1 у больных семейным раком молочной железы в регионе радиоэкологического неблагополучия Семипалатинского ядерного полигона в первом и втором поколениях облученных.

Материалы и методы:

Всего обследовано 250 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, казахской национальности, в том числе 190 больных раком молочной железы.

Дизайн исследования – наблюдательное аналитическое кросс-секционное. Пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия семейного и радиоэкологического анамнеза: в основную группу 1 вошли 60 женщин, подвергавшихся облучению в результате деятельности Семипалатинского испытательного полигона и их потомки (возраст от 40 до 78 лет, средний возраст – $64,3 \pm 2,5$ года), имеющие притом семейный анамнез рака молочной железы. Основную группу 2 составили 65 женщин с наличием семейного и отсутствием радиоэкологического анамнеза (возраст от 41 до 79 лет, средний возраст – $64,6 \pm 2,4$ года). Группу сравнения составили 65 больных раком молочной железы женщин без семейного и радиоэкологического анамнеза (возраст от 43 до 77 лет, средний возраст $65,5 \pm 2,3$ года). Контрольную группу составили 60 женщин без рака молочной железы, а также без его семейного анамнеза и радиоэкологического анамнеза (возраст от 42 до 79 лет, средний возраст $69,1 \pm 2,5$ года).

Численное распределение групп и подгрупп обследованных представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение сравниваемых групп по возрастным подгруппам.

№	Группа	Подгруппа	Абс. число	%
1	Основная группа 1 (с семейным и радиоэкологическим анамнезом)	1 (старше 60 лет, облученные непосредственно)	25	41,7
		2 (моложе 60 лет, потомки облученных)	35	58,3
2	Основная группа 2 (с семейным анамнезом без радиоэкологического)	1 (старше 60 лет)	30	46,2
		2 (моложе 60 лет)	35	53,8
3	Группа сравнения (без семейного и радиоэкологического анамнеза)	1 (старше 60 лет)	35	53,8
		2 (моложе 60 лет)	30	46,2
4	Контрольная группа (без РМЖ)	1 (старше 60 лет)	30	50,0
		2 (моложе 60 лет)	30	50,0

Не было значимых различий между группами по числу пациенток, отнесенных к подгруппам и среднему возрасту в группах и подгруппах.

Исследование отвечает требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Все участники исследования были информированы о целях и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей, протокол №1 от 13.11.2013 г.

Женщины с раком молочной железы состояли на учете в Региональном онкологическом диспансере города Семей с подтвержденным в соответствии с протоколом диагностики диагнозом. Принадлежность к казахской национальности устанавливали путем анкетирования и сверки с данными свидетельства о рождении, в котором указана национальность респондента и его родителей. Семейный анамнез заболевания прослеживали путем анкетирования и дальнейшей сверки с архивными материалами. Наличие радиоэкологического анамнеза устанавливали в соответствии с базами данных Научно-исследовательского института радиационной медицины и экологии города Семей.

В исследование не включали лиц, имеющих злокачественное новообразование другой локализации.

Генетические исследования проведены в лаборатории генетики Института терапии Сибирского отделения РАМН г. Новосибирск. Для исследования использовалась периферическая кровь в 5 мл пробирки с ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусная кислота). Выделение геномной ДНК проводили при помощи набора «Проба – НК» (DNA–Technology, Moscow, Russia) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и частоту ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 (оптическая плотность при длинах волн 260 и 280 нм). Выделенную ДНК хранили при температуре -20°C .

Генотипирование полиморфизма 5382insC гена BRCA1 проводилось методом Real-Time PCR, с помощью готовых смесей, праймеров и TaqMan зондов, в присутствии реагента TaqMan Genotyping Master mix и 50 нг геномной ДНК в качестве матрицы. Генотипирование проводили на приборе Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System (Technology, США). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95°C в 10 минут, далее 40 циклов 92°C в течение 15 секунд и 60°C в течение 1 минуты.

Для статистического анализа частотных различий использовали односторонний точный критерий Фишера. Граничным уровнем для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ частоты полиморфизма 5382insC гена BRCA1 был проведен в общей группе и

при ее распределении в зависимости от облучения (непосредственно или у родителей) среди женщин с семейным и радиэкологичес-

ким анамнезом и по возрасту в соответствии с данной группой в остальных. Полученные результаты сведены в таблицы 2-4.

Таблица 2.

Частота полиморфизма 5382insC гена BRCA1 среди обследованных в зависимости от группы.

Группа обследованных	Всего	С наличием полиморфизма	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным и радиэкологическим анамнезом	60	12	20,0	17,4 - 22,6
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радиэкологического)	65	5	7,7	6,9 - 8,5
Женщины с РМЖ без семейного и радиэкологического анамнеза	65	4	6,2	5,5 - 6,9
Женщины без РМЖ	60	2	3,3	2,8 - 3,8

В общих группах женщин вне зависимости от возраста и отношения к первому или второму поколению облученных было выявлено существенное превышение частоты исследованного полиморфизма в первой группе. Эта частота составила 20%, тогда как при отсутствии радиэкологического анамнеза – 7,7%, семейного и радиэкологического анамнеза – 6,2%, а в контрольной группе –

3,3% (p=0,038, p=0,019, p=0,004 соответственно). При этом не было статистически значимых различий между остальными группами. Даже у женщин с семейным анамнезом в отношении контроля было получено значение точного критерия Фишера, соответствующее p=0,357.

Далее мы распределили группы обследованных в зависимости от возраста.

Таблица 3.

Частота полиморфизма 5382insC гена BRCA1 среди обследованных старшего возраста в зависимости от группы.

Группа обследованных	Всего	С наличием полиморфизма	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным анамнезом, облученные	25	6	24,0	20,7 - 27,3
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радиэкологического)	30	2	6,7	5,8 - 7,6
Женщины с РМЖ без семейного и радиэкологического анамнеза	35	3	8,6	7,6 - 9,6
Женщины без РМЖ	30	2	6,7	5,8 - 7,6

Таблица 4.

Частота полиморфизма 5382insC гена BRCA1 среди обследованных младшего возраста в зависимости от группы.

Группа обследованных	Всего	С наличием полиморфизма	%	Доверительный интервал
Женщины с РМЖ, семейным и радиэкологическим анамнезом	35	6	17,1	14,4-19,8
Женщины с РМЖ и семейным анамнезом (без радиэкологического)	35	3	8,6	7,7-9,5
Женщины с РМЖ без семейного и радиэкологического анамнеза	30	1	3,3	-
Женщины без РМЖ	30	0	0,0	-

У женщин с семейным анамнезом и, непосредственно, облученных в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона, наблюдалась наиболее высокая частота исследованного полиморфизма. Она составила 24%. В остальных подгруппах существенных различий показателя не было (6,7-8,6%). Однако не было выявлено статистической значимости различий ни в одной из пар подгрупп ($p=0,089$, $p=0,120$, $p=0,089$ при сравнении первой подгруппы старшего возраста с остальными).

Аналогично и среди обследованных младшего возраста частота полиморфизма данного гена была наиболее высокой у потомков облученных с семейным анамнезом. Она составила 17,1%, что ниже, чем у непосредственно облученных, однако незначимо ($p=0,235$). Не было существенных различий между частотой полиморфизма в первой подгруппе и остальных подгруппах женщин с раком молочной железы ($p=0,266$, $p=0,070$). У женщин без РМЖ мутации 5382insC не было выявлено. При расчете статистической значимости между данными подгруппами получено значение $p=0,012$.

Заметно, что больший объем группы при анализе всех возрастов позволил получить статистически значимые различия, несмотря на то, что в подгруппе старшего возраста разница относительных показателей была выше, чем в общей группе.

Обсуждение результатов

Как уже сказано выше, рак молочной железы не может считаться наследственным заболеванием. В популяции преобладают спорадические случаи, не связанные с семейным анамнезом [2], а с другой стороны – наличие семейного анамнеза далеко не всегда определяет нахождение у женщин различных поколений одинаковых мутаций генов, являющихся факторами риска развития рака молочной железы [17,19]. Средовые факторы, в том числе различные поллютанты, инфекционный фактор (вирусы), особенности образа жизни неизбежно играют свою роль в реализации предрасположенности к данному злокачественному новообразованию [11,15].

В нашем исследовании модифицирующим фактором, вероятно, сопряженным с наследственным компонентом семейного рака

молочной железы, являлось облучение. Определено, что частота данного полиморфизма зависела в первую очередь от наличия или отсутствия радиоэкологического фактора. Обращает на себя внимание практическое отсутствие различий по частоте полиморфизма у женщин с РМЖ без радиоэкологического анамнеза, но с наличием и отсутствием семейного. Таким образом, как мы полагаем, данный полиморфизм не является характерным для семейного рака в исследованной популяции. К сожалению, практически, нет литературных данных о частоте этой мутации среди лиц казахской национальности.

В то же время, среди славянских популяций в Сибирском регионе России частота мутации 5382insC у больных раком молочной железы без семейного анамнеза составила 6,0%, а у представительниц других этнических групп она отсутствовала [5]. Различия с нашими данными (6,2% в группе без семейного и радиоэкологического анамнеза) практически отсутствовали. Однако среди женщин с семейным анамнезом имелись существенные различия в сторону превышения в сравниваемом исследовании – 14,0% против 7,7%. Мы полагаем, что в казахской популяции, как и в коренных этносах Западной Сибири, эта мутация является существенно менее распространенной и прогностически значимой, чем у славян, что подтверждает ключевую роль предшествующего облучения или наличия семейного радиоэкологического анамнеза.

Данные результаты отличительны от сведений, полученных при изучении распределения ряда других полиморфизмов гена BRCA1 в той же популяции.

Выводы:

1. Имеются различия частоты полиморфизма 5382insC гена BRCA1 у женщин с раком молочной железы в коренной популяции Восточного Казахстана, связанные с наличием семейного и радиоэкологического анамнеза.

2. Зарегистрировано значимое превышение частоты данного полиморфизма у больных с наличием семейного и радиоэкологического анамнеза над контрольной группой и пациентками с раком молочной железы с

семейным анамнезом без радиоэкологического и без семейного и радиоэкологического анамнеза, что свидетельствует о ведущей роли радиационного фактора в накоплении мутации 5382insC гена BRCA1 в популяции.

Литература:

1. Anderson B.O., Lipscomb J., Murillo R.H., Thomas D.B. Breast Cancer / In: Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., Horton S., editors. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / *The World Bank*; 2015 Nov 01. Chapter 3.
2. Ban K.A., Godellas C.V. Epidemiology of breast cancer // *Surg Oncol Clin N Am*. 2014. Vol.23 (3). P.409-422.
3. Bauer S., Gusev B.I., Pivina L.M., Apsalikov K.N., Grosche B. Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat Res*. 2005. Vol.164 (4 Pt 1). P.409-419.
4. Bray F., Soerjomataram I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control / In: Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., Horton S., editors. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / *The World Bank*; 2015 Nov 01. Chapter 2.
5. Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., Panferova Y.V., Malinovskaya E.A., Odintsova I.N., Doroshenko A.V., Gervas P.A., Slonimskaya E.M., Shivit-ool A.A., Dvornichenko V.V., Choinzonov Y.L. Ethnic aspects of hereditary breast cancer in the region of Siberia // *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014. Vol.69 (11-12). P.72-79.
6. Fattahi M.J., Mojtahedi Z., Karimaghaee N., Talei A.R., Banani S.J., Ghaderi A. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in southern Iranian Breast cancer patients // *Arch Iran Med*. 2009. Vol.12 (6). P.584-587.
7. Fenton S.E., Birnbaum L.S. Timing of Environmental Exposures as a Critical Element in Breast Cancer Risk // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol.100 (9). P.3245-3250.
8. Freund R., Kelsberg G., Safranek S. Clinical Inquiry: do oral contraceptives put women with a family history of breast cancer at increased risk? // *J Fam Pract*. 2014. Vol.63 (9). P.540, 549.
9. Gaffield M.E., Culwell K.R., Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer // *Contraception*. 2009. Vol.80 (4). P.372-380.
10. Gaj P., Kluska A., Nowakowska D., Bałabas A., Piątkowska M., Dabrowska M., Niwińska A., Ostrowski J. High frequency of BRCA1 founder mutations in Polish women with nonfamilial breast cancer // *Fam Cancer*. 2012. Vol.11 (4). P.623-628.
11. Ghazarian A., Simonds N., Bennett K., Pimentel C.B., Ellison G., Gillanders E., Schully S., Mechanic L. A review of NCI's extramural grant portfolio: identifying opportunities for future research in genes and environment in cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. Vol.22 (4). P.501-507.
12. Hiatt R.A., Haslam S.Z., Osuch J.; Breast Cancer and the Environment Research Centers. The breast cancer and the environment research centers: transdisciplinary research on the role of the environment in breast cancer etiology. *Environ Health Perspect*. 2009. Vol.117 (12). P.1814-1822.
13. Kantelhardt E.J., Muluken G., Sefonias G., Wondimu A., Gebert H.C., Unverzagt S., Addissie A. A Review on Breast Cancer Care in Africa // *Breast Care (Basel)*. 2015. Vol.10 (6). P.364-370.
14. Krishnamurthy A., Soundara V., Ramshankar V. Preventive and Risk Reduction Strategies for Women at High Risk of Developing Breast Cancer: a Review // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. Vol.17 (3). P.895-904.
15. Levine P.H., Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer // *Semin Oncol*. 2008. Vol.35 (1). P.11-16.
16. Milroy M.J. Breast cancer screening. *S D Med*. 2015. Spec No. P.69-73.
17. Shaukat U., Ismail M., Mehmood N. Epidemiology, major risk factors and genetic predisposition for breast cancer in the Pakistani population // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013. Vol.14 (10). P.5625-5629.
18. Till J.E., Beck H.L., Aanenson J.W., Grogan H.A., Mohler H.J., Mohler S.S., Voillequé P.G. Military participants at U.S. Atmospheric nuclear weapons testing--methodology for

estimating dose and uncertainty. *Radiat Res.* 2014. Vol.181 (5). P.471-484.

19. Van der Sangen M.J., Voogd A.C., van de Poll-Franse L.V., Tjan-Heijnen V.C. Breast cancer in young women: epidemiology and treatment dilemmas // *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008. Vol.152 (46). P.2495-2500.

20. Wang F., Fang Q., Ge Z., Yu N., Xu S., Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in

breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Mol Biol Rep.* 2012. Vol.39 (3). P.2109-2118.

21. Zografos G.C., Panou M., Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *Int J Gynecol Cancer.* 2004. Vol.14 (5). P.721-740.

Контактная информация:

Апсаликов Бакытбек Асылбекович - PhD докторант по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, Семей, ул. Абая, 103, Государственный медицинский университет города Семей.

Телефон: +7(705)2252524.

E-mail: baxa_doc@mail.ru