

Учитывая, частоту встречаемости различных гистотипов опухолей яичников и их связь с наличием/отсутствием наследственной предрасположенности, определена категория женщин, которым в послеоперационном периоде рационально проводить генетическое обследование. Обязательное ДНК-тестирование должно стать неотъемлемой частью комплексного обследования женщин со злокачественным новообразованием яичников для определения генетической предрасположенности, риска развития новых опухолей, индивидуализации лечебных подходов и разработки принципов профилактики рака у кровных родственников при выявлении у них аналогичной мутации в гене BRCA1.

Выводы. Предлагаемый подход к диагностике BRCA1-ассоциированного рака яичников целесообразно начинать с определения мутаций 5382insC и 4153delA гена BRCA1 в послеоперационном периоде у пациенток с определенными гистологическими типами рака яичников, что позволяет с высокой степенью эффективности при минимальных затратах выявить генетически-детерминированные случаи злокачественных новообразований, снизить частоту первично-множественных опухолей и установить семьи с высоким онкологическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 / Y. Miki [et al.] // *Sciencer.* – 1994. – Vol. 266, № 5182. – P. 66-71.
2. BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus / A. Savanevich [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2014. – Vol. 13. – P. 445-447.
3. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia / L. Tikhomirova [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2005. – Vol. 4 (2). – P. 77-84.
4. Breast cancer predisposing alleles in Poland / B. Gorski [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 92 (1). – P. 19-24.
5. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia / A. P. Sokolenko [et al.] // *Acta Naturae.* – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 31-35.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Савоневич Е.Л.¹, Гарелик Т.М.², Жлобич М.В.¹, Степура Т.Л.³, Шульга А.В.¹

Гродненский государственный медицинский университет¹,

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»²,

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси³

Актуальность. Интерес к изучению злокачественных опухолей яичников связан с неуклонным ростом заболеваемости и высокой летальностью. В

последние годы по данным национального канцер-регистра заболеваемость раком яичников в Беларуси колеблется от 17 до 20 случаев на 100 000 женского населения. Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза достигает 35%.

Особая роль в развитии рака яичников в настоящее время отводится генетическим факторам. Генетическая предрасположенность к раку яичников стала предметом активных исследований, когда в 90-е годы XX века на длинном плече 17-й хромосомы был открыт ген BRCA1 [1]. Мутации в гене BRCA1 наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и ассоциируются с очень высоким риском развития рака яичников и рака молочной железы. Становится очевидным, что генетически обусловленные формы рака яичника отличны по этиологии, клинической картине, факторам прогноза и требуют индивидуального диагностического и лечебного подхода. Научные исследования, проведенные нами и в ряде стран Восточной Европы, демонстрируют, что среди местного населения наиболее распространена мутация 5382insC в 20-м экзоне гена BRCA1: в Беларуси она встречается с частотой 60%, в Латвии - 58,6%, в Польше – 51% [2,3,4]. По данным российских ученых мутация 5382insC составляет 70-90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих в различных регионах России [5]. Мутации, которые встречаются в отдельных популяциях с высокой частотой, известны как основополагающие, «мажорные» или мутации основателя. В настоящее время в Беларуси практикуется направление на BRCA-тестирование по косвенным клиническим характеристикам семейного рака (молодой возраст начала заболевания, семейный анамнез, первично-множественный характер злокачественного процесса). Такой подход требует коррекции, так как многие носительницы BRCA-мутаций заболевают в перименопаузе либо не имеют отягощенного семейного анамнеза. Подобная особенность объясняется бессимптомной передачей мутации по мужской линии, неполной пенетрантностью. Для возможности широкого использования в клинической практике актуальна разработка рациональных подходов к молекулярно-генетической диагностике наследственной предрасположенности к развитию злокачественных опухолей определенных локализаций. Значимость выявления мутаций в гене BRCA1 обусловлена двумя основными аспектами: необходимостью модификации лечебных мероприятий (как хирургических, так и терапевтических) для женщин с наследственными формами рака яичников и возможностью идентификации аналогичной мутации у здоровых родственников пациентки.

Цель. С целью разработки оптимальных подходов к диагностике BRCA1-ассоциированного рака яичников проведено клиническое, молекулярно-генетическое исследование 406 пациенток с впервые выявленным в 2008-2018 годах злокачественным новообразованием яичников. Условием включения в исследование было проведение хирургического лечения, наличие гистологической верификации диагноза, а также информированное согласие женщины на

проведение ДНК-тестирования и заполнение оригинальной анкеты-опросника, включавшей вопросы о семейном онкологическом анамнезе, составе семьи и др.

Методы исследования. Выявления полиморфных маркеров гена BRCA1 основано на аллель-специфической полимеразной цепной реакции с применением интеркалилирующего красителя, результаты которой регистрируются в реальном времени. Данная методика выявления мутаций основана на способности к нековалентному связыванию флуоресцирующих соединений с ДНК, приводящему к значительному усилению флуоресценции.

Результаты и их обсуждение. По результатам молекулярно-генетического исследования образца венозной крови на наличие трех «мажорных» для восточно-славянского населения мутаций у 47 из 406 пациенток выявлена мутация 5382insC в гене BRCA1 (11,6 %), у 30 – мутация 4153delA (7,4%), у 4-мутация 300T>G (1%). На втором этапе была проведена дополнительная ДНК-диагностика 90 женщин с косвенными признаками наследственной предрасположенности (ранний возраст заболевания, первично-множественные опухоли, отягощенный семейный анамнез) на мутации 1806C>T, 185delAG, 3819del5, 3875del4, 5370C>T, 794delT в гене BRCA1. Только у трех женщин подтверждено наличие поломки в гене BRCA1. Установлено, что в 92% случаев среди пациенток с раком яичников имеют место две мутации в гене BRCA1 - 5382insC (56%) и 4153delA (36%).

Клинический анализ исследуемой группы пациенток представлен в таблице. Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. Отягощенный семейный/личный анамнез, ранний возраст заболевания необходимо рассматривать как основные маркеры наличия наследственной предрасположенности и повреждений в гене BRCA1. Однако, как показывают наши данные, использование только этих критериев отбора позволяет выявить всего 17% носителей мутации в гене BRCA1 среди пациенток с опухолью яичников. Анализ клинических, анамнестических и патоморфологических данных 406 пациенток со злокачественными новообразованиями яичников показал, что мутации в гене BRCA1 ассоциируются с серозной, светлоклеточной, тубулярной и недифференцированной карциномой (таблица). При этом среди женщин с новообразованиями неэпителиального генеза, пограничными и высокодифференцированными эпителиальными опухолями мы не обнаружили ни одной мутации в гене BRCA1. Учитывая, частоту встречаемости различных гистотипов опухолей яичников и их связь с наличием/отсутствием наследственной предрасположенности, определена категория женщин, которым в послеоперационном периоде рационально проводить генетическое обследование. Обязательное ДНК-тестирование должно стать неотъемлемой частью комплексного обследования женщин со злокачественным новообразованием яичников для определения генетической предрасположенности, риска развития новых опухолей, индивидуализации лечебных подходов и разработки принципов профилактики рака у кровных родственников при выявлении у них аналогичной мутации в гене BRCA1.

Таблица. – Мутации 5382insC и 4153delA в гене BRCA1 при злокачественных новообразованиях яичников

Контингент (группы) пациенток	Частота в общей группе n (%)	BRCA1 – ассоциированный рак яичников			
		5382insC n (%)	4153delA n (%)	Редкие мутации n (%)	Частота в конкретной группе n (%)
Всего	406 (100 %)	47 (11,6%)	30 (7,4%)	7 (1,7%)	84 (20,6 %)
Ранний возраст выявления РЯ (≤ 45)	95 (23%)	11 (2,7%)	7 (1,7%)	2 (0,5%)	20 (21%)
Отягощенный семейный анамнез по РЯ/РМЖ в 1 линии	65 (16%)	13 (3,2%)	15 (3,7%)	2 (0,5%)	30 (46%)
Ранний возраст выявления РЯ и отягощенный семейный анамнез РЯ/РМЖ в 1 линии	14 (3%)	7 (1,7%)	6 (1,5%)	1 (0,25%)	14 (100%)
РМЖ в личном анамнезе	25 (6%)	8 (1,9%)	4 (1%)	1 (0,25%)	13 (52%)
РЯ после 45 лет с отсутствием семейного анамнеза РЯ/РМЖ в 1- 3линиях родства	243 (60%)	22 (5,4%)	12 (3%)	3 (0,7%)	37 (15%)
Опухоли яичников неэпителиального генеза	15 (4%)	-	-	-	-
Серозная аденокарцинома	292 (72%)	42 (10,3%)	26 (6,4%)	6 (1,5%)	77 (26%)
Тубулярная аденокарцинома	10 (2,5%)	3 (0,7%)	1 (0,25%)	-	4 (40%)
Светлоклеточный рак	8 (2%)	-	1 (0,25%)	1 (0,25%)	2 (25%)
Муцинозный рак	29 (7%)	-	1 (0,25%)	-	1 (3%)
Эндометриоидный рак	22 (5%)	-	-	-	-
Недифференцирован-ный рак	8 (2%)	3 (0,7%)	-	-	3 (38%)
Пограничные опухоли	18 (4%)	-	-	-	-
Дифференцировка опухоли G1	41 (10%)	-	-	-	-
Дифференцировка опухоли G2	72 (18%)	7 (1,7%)	6 (1,5%)	-	13 (18%)
Дифференцировка опухоли G3	187 (46%)	33 (8%)	24 (6%)	7 (1,7%)	64 (34%)
Дифференцировка опухоли (G) не установлена	82 (20%)	3 (0,7%)	1 (0,25%)	-	4 (5%)
Предлагаемая группа пациентов, подлежащая обследованию	300 (74%)	Тест на мутации 5382insC и 4153delA BRCA1 в п/о периоде		Без затрат на поиск редких мутаций	66 (22%)

Выводы. Предлагаемый подход к диагностике BRCA1-ассоциированного рака яичников целесообразно начинать с определения мутаций 5382insC и 4153delA гена BRCA1 в послеоперационном периоде у пациенток с определенными гистологическими типами рака яичников, что позволяет с высокой степенью эффективности при минимальных затратах выявить генетически-детерминированные случаи злокачественных новообразований, снизить частоту первично-множественных опухолей и установить семьи с высоким онкологическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 / Y. Miki [et al.] // *Sciencer.* – 1994. – Vol. 266, № 5182. – P. 66-71.
2. BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus / A. Savanevich [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2014. – Vol. 13. – P. 445-447.
3. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia / L. Tikhomirova [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2005. – Vol. 4 (2). – P. 77-84.
4. Breast cancer predisposing alleles in Poland / B. Gorski [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 92 (1). – P. 19-24.
5. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia / A. P. Sokolenko [et al.] // *Acta Naturae.* – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 31-35.

МЕТОД АНАЛИЗА СПЕКТРА КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММ С ПОМОЩЬЮ УСРЕДНЕННОЙ ОЦЕНКИ СМЕШАННОГО МОМЕНТА ТРЕТЬЕГО ПОРЯДКА

Сакович Т.Н.

УО «Гродненский государственный Медицинский Университет»

Актуальность. Спектральный анализ всегда сохраняет свою актуальность, поскольку позволяет работать с любым видом данных, имеющих периодическую структуру [1]. Медицина не является исключением и широко применяет методы спектрального анализа при исследовании данных, имеющих динамическую этиологию. Проведены многочисленные исследования в области кардиологии, по выявлению волн различной длины в кардиоинтервалограммах, для обоснования причин их существования и возникновения [2].

Цель. Данное исследование направлено на разработку нового метода анализа спектральных характеристик динамических временных рядов. Свойства моментов высших порядков выявлять периоды исследуемых временных рядов – известны, но в силу своей пространственной реализации, тяжело поддаются анализу, поскольку приходится анализировать многочисленные плоскостные сечения построенных оценок. Опишем метод анализа периодических составляющих кардиоинтервалограмм с помощью сконструированной усредненной оценки