

что происходящий несомненный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями не связан со старением населения Беларуси. Это дает основание предположить, что изменение частоты возникновения злокачественных новообразований обусловлено влиянием комплекса экологических факторов.

Схожесть динамических кривых ряда локализаций злокачественных новообразований свидетельствует о возможном влиянии одного и того же или ряда факторов на развитие злокачественных опухолей определенных локализаций.

Четко выраженные временные периоды резкого изменения частоты злокачественных новообразований позволяют провести их сопоставление с изменениями, происходящими во внешней среде, оценить их возможные взаимосвязи и на этой основе разработать подходы к первичной профилактике злокачественных новообразований.

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным проведение двухкомпонентного (дескриптивного и аналитического) комплексного исследования, включаю-

щего в себя в качестве первого этапа всесторонний анализ онкологической ситуации на территории Беларуси с определением территориально-временных особенностей распространения злокачественных новообразований среди различных групп населения с использованием методов математического анализа и компьютерного картографирования. Аналитический компонент предполагает включение в исследование научно-исследовательских учреждений НАН Беларуси, обладающих необходимыми данными в области экологии и имеющих возможность проведения исследований в этой области. На их основе может быть проведен анализ взаимосвязей между частотой злокачественных новообразований и факторами внешней среды, оценена роль экологических факторов в формировании уровня заболеваемости злокачественными опухолями и определены возможные пути первичной профилактики рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник за 2003 г. — Мн., 2004.

Поступила 15.03.2006

УДК 616.441-006.6

THE $BRAF^{T1796A}$ TRANSVERSION IS A PREVALENT MUTATIONAL EVENT IN HUMAN THYROID MICROCARCINOMA

I. Sedliarou, V. Saenko, T. Rogounovitch, H. Namba, A. Abrosimov,
E. Lushnikov, M. Matsuse, A. Kumagai, M. Nakashima, S. Meirmanov,
³T. Hayashi, ¹M. Mine, ¹S. Yamashita

Departments of Molecular Medicine, International Health and Radiation Research, Tissue and Histopathology Section, Department of Biomedical Statistics, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
Clinical-Morphological Department, Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk, Russian Federation
Department of Pathology, Nagasaki University Hospital

The results show that $BRAF^{T1799A}$ mutation is a prevalent event in human thyroid microcarcinomas irrespectively of the genetic background of adult patients. Mutated $BRAF$ might be involved in the control of tumors architecture and growth pattern but its presence does not correlate with manifestations of papillary microcarcinomas (PMC) aggressiveness.

Whereas $BRAF$ mutation comprise a common genetic alteration in conventional papillary thyroid carcinoma (PTC) and PMC, a number of differences in mutation-related associations between the two types of tumors rather supports the hypothesis that not all macroscopic PTCs may arise from papillary microcarcinoma.

Key words: papillary microcarcinoma of thyroid cancer, PCR, $BRAF$ mutation.

ТРАНСВЕРСИЯ $BRAF^{T1796A}$ — ОСНОВНОЙ ВИД МУТАЦИИ ПРИ МИКРОКАРЦИНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Седляров, В. Саенко, Т. Рогуневич, Х. Намба, А. Абросимов,
Е. Лушников, М. Мацусе, А. Кумагаи, М. Накасима, С. Меирманов,
Т. Хаяси, М. Мине, С. Ямасита

Институт по вопросам изучения последствий атомной бомбардировки,
высшая школа Биомедицинских наук, университет г. Нагасаки
Научно-исследовательский центр медицинской радиологии РАМН, г. Обнинск,
Больница университета г. Нагасаки

Результаты проведенных исследований показывают, что независимо от генетического фона взрослого больного мутация $BRAF^{T1799A}$ является доминирующей при микрокарциноме щитовидной железы. Мутированная $BRAF$ может принимать участие в построении и разрастании опухолевой ткани, однако ее наличие не коррелирует с проявлением агрессивности папиллярной микрокарциномы (PMC).

Поскольку мутация $BRAF$ определяет общие генетические изменения в традиционной папиллярной карциноме щитовидной железы (РТС) и PMC, многочисленные различия в ассоциациях мутационного характера между двумя типами опухолей поддерживают теорию о том, что не все макроскопические РТС могут возникать в результате развития папиллярной микрокарциномы.

Ключевые слова: папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, полимеразно-цепная реакция, мутация $BRAF$.

Introduction

Among the human thyroid malignancies, papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most prevalent [1]. Tumors measuring less than 1 cm in maximal dimension are referred to as microcarcinomas. Thyroid papillary microcarcinomas (PMCs) are mostly regarded as incidental findings of indolent behavior [2]. However, on rare occasions such tumors may behave aggressively and give rise to local nodal disease and distant metastases [3].

The $BRAF^{T1799A}$ transversion is one of the particular targets for investigations in differentiated and anaplastic thyroid cancer [4] but less is known about PMCs.

This study was set out to determine the prevalence of $BRAF$ exon 15 mutation in PMCs and to elucidate the association between the presence of mutated $BRAF$ and PMCs' morphology and indices of aggressiveness.

Material and methods

Thyroid tissues. The study included 17 and 31 Japanese and Russian cases of PMC, respectively.

DNA extraction. Microcarcinoma tissue was microdissected from formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections under microscopic control. DNA was extracted using Proteinase K/phenol protocol.

$BRAF$ mutation screening by direct sequencing. Mutational analysis of $BRAF$ exon 15 was performed by PCR followed by direct sequencing. Genomic DNA was amplified in two 40-cycle rounds of identical PCR. The products were resolved in agarose gel, excised, purified and sequenced.

Statistical analysis was performed using Mann-Whitney rank sum test, Fisher's exact test and logistic regression analysis as appropriate.

Results

In the 48 microcarcinomas, $BRAF^{T1799A}$ missense mutation was found totally in 13/48 (27.1%) of cases: 4/17 (23.5%) and 9/31 (29.0%) in Japanese and Russian patients, respectively.

The patients' gender, age at presentation, lymph node involvement, presence of distant metastases and histological variants of tumors are summarized in table 1.

Table 1

**Association of *BRAF*^{T1799A} mutation with patients' clinical profile
and tumor morphology in the series of thyroid papillary microcarcinoma**

	<i>BRAF</i> ^{T1799A}	Wild-type <i>BRAF</i>	<i>P</i>
All patients, n=48	13	35	
Japanese/Russian	4/9	13/22	0.747 ^a
Median age, years ^b	45.0	52.0	0.354
Gender, Female/Male	10/3	29/6	0.669
Lymph Node Metastasis, No/Yes	10/3	27/8	1.000
Distant Metastases, No/Yes	12/1	31/4	1.000
Tumor histotype	—	—	—
Papillary	3	10	1.000
Follicular	1	15	0.036
Mixed papillary and follicular	3	5	0.664
Solid/trabecular variant	0	1	1.000
Mixed with solid/trabecular structures	6	4	0.015

^a — Difference in the *BRAF* mutational rate between Japanese and Russian groups.

^b — Here and hereafter results are presented for the combined Japanese and Russian PMC series.

Discussion

BRAF mutational rate in PMCs from Japanese and Russian patients accounted for about less than 30% of cases displaying insignificant difference between the two groups with distinct genetic background. Thus, *BRAF* mutation is rather prevalent in PMC but in contrast to macroscopic PTCs its rate is generally lower than that in the latter entity [5, 6]. In spite of this circumstance, our results suggest determination of *BRAF* mutation in the biological material derived even from small sized thyroid tumors may be informative as a means of preoperative diagnosis of PMC.

In the analyzed series there was a negative correlation between the *BRAF* mutational frequency and follicular histotype of the tumors, and on the contrary, the *BRAF*^{T1799A} rate was elevated in the PMC with mixed morphology characterized by the co-occurrence of well-differentiated and less differentiated (solid/trabecular) structures. In PTC, *BRAF* mutation is known to associate with conventional histotype and it is nearly absent from the tumors with follicular architecture. PMCs are partly similar to PTCs in respect of negative association between *BRAF* mutation and follicular morphology but do not prove correlation with papillary growth pattern.

Analysis of nodal disease and distant metastases association with *BRAF* mutation showed a lack of such in PMCs demonstrating that the presence of mutation cannot confine an aggressive phenotype of a small tumor and in this way it is not a predictor of metastatic potential.

Taken together, our data provide an additional argument indicative of certain differences in PMCs's and PTC's biological behavior.

Conclusion

The results show that *BRAF*^{T1799A} mutation is a prevalent event in human thyroid microcarcinomas irrespectively of the genetic background of adult patients. Mutated *BRAF* might be involved in the control of tumors architecture and growth pattern but its presence does not correlate with manifestations of PMC aggressiveness.

Whereas *BRAF* mutation comprise a common genetic alteration in conventional PTC and PMC, a number of differences in mutation-related associations between the two types of tumors rather supports the hypothesis that not all macroscopic PTCs may arise from papillary microcarcinoma.

REFERENCES

1. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt A.D., Kerr D.J. and MacFarlane G.J. The epidemiology of thyroid carcinoma // Crit Rev Oncog. — 1993. — Vol. 4. — P. 25–52.

2. Fink A., Tomlinson G., Freeman J.L., Rosen I.B. and Asa S.L. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms // *Mod Pathol.* — 1996. — Vol. 9. — P. 816–820.

3. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., Toda M., Uchino S., Watanabe S. and Kawamoto H. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 842–849.

4. Mercer K.E. and Pritchard C.A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target

// *Biochim Biophys Acta.* — 2003. — Vol. 1653. — P. 25–40.

5. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z., Knauf J.A., Nikiforov Y.E. and Fagin J.A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 1454–1457.

6. Xu X., Quiros R.M., Gattuso P., Ain K.B. and Prinz R.A. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 4561–4567.

Поступила 15.03.2006

УДК 574:539.1.04

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ТИРЕОИДНОГО ОБМЕНА КРЫС-САМЦОВ ПОТОМСТВА I ПОКОЛЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОТ РОДИТЕЛЕЙ, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАХОДИВШИХСЯ В ЗОНЕ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧАЭС

Е.Ф. Конопля, Г.Г. Верешако, А.М. Ходосовская, Г.А. Горох

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Анализировали морфофункциональное состояние репродуктивной системы и тиреоидного обмена у крыс-самцов первого поколения (F_1), полученных от родителей, длительное время находившихся в условиях радиоактивного загрязнения, и внутриутробное развитие которых проходило в зоне отчуждения ЧАЭС. Установлено, что у опытных животных F_1 в возрасте 3 и 6 мес отмечается повышение относительной массы семенников и их придатков, количества сперматогенных клеток, уровня тестостерона в сыворотке крови, активности ЛДГ и содержания ДНК (3 мес) в тестикулярной ткани. Одновременно у животных F_1 выявляется гипотиреоидное состояние, что выражается в снижении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и активности дейодиназы в тканях печени и почек. Полученные данные свидетельствуют о возникновении нарушений в исследуемых системах организма крыс потомства первого поколения.

Ключевые слова: катастрофа на ЧАЭС, потомство крыс I поколения, репродуктивная система самцов, ЛДГ, СДГ, нуклеиновые кислоты, тестостерон, тироксин, трийодтиронин.

ANALYSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM AND THYROID METABOLISM STATE OF RAT MALE PROGENY I GENERATION, OBTAINED AFTER LONG LOW-INTENSITY IRRADIATION THEIR PARENTS IN CHERNOBYL ZONE

E.F. Konoplya, G.G. Vereshachako, A.M. Khodosovskaya, G.A. Goroch

Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

It rats progeny of first generation in the age of 3 and 6 month wich parents were exposed to lonng low irradiation in Chernobyl zone testes weight indexes, amount of spermatogenous cells of all types and their total number in a suspension of testes tissue, content of DNA and RNA, activity of LDH and SDH in the testes tissue, contents of testosterone, T_3 and T_4 in blood serum and activity of deiodinase in tissue liver and kidneys were studies. The changes in morphofunctional state of testes and thyroid status of progeny rats received from the parents (males and females) were found.

Key words: Chernobyl accident, rat progeny of I generation, male reproductive system, LDH, SDH, nucleic acids, testosterone, thyroxin, triiodtyronin.