

РОЛЬ АНТРОПОГЕННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН БЕЛАРУСИ

Мельнов С.Б., Малиновская Ю.В., Надыров Э.А., Путырский Л.А., Сарана Ю.В.

Международный государственный экологический университет имени А.Д. Сахарова, Минск, Беларусь

НИИ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное раковое заболевание среди женщин во всем мире. Ежегодно в мире выявляют до 1 миллиона новых случаев данной онкопатологии. Также отмечен рост числа случаев заболевания РМЖ у мужчин. Ухудшение современной экологической обстановки способствует дальнейшей прогрессии развития раковых заболеваний. Воздействие факторов окружающей среды неблагоприятно сказывается на организме человека, быстро изнашивается репарационная система клеток. Ионизирующее излучение, тяжелые металлы и радионуклиды, многие вирусные заболевания, социальные и наследственные факторы стимулируют развитие злокачественных новообразований.

В настоящее время известно несколько основных причин возникновения РМЖ, также отмечают ряд факторов, для которых установлена связь с повышением риска развития этого заболевания. Одними из известных причин возникновения РМЖ являются генетическая предрасположенность [1,2] и такой экологический фактор как ионизирующее излучение. Кроме того, интенсивно проводились исследования других возможных экологических факторов риска развития рака груди, включая экспозицию по пестицидам, пассивное курение, загрязнители воздуха и эстроген-подобные вещества, присутствующие в окружающей среде [3].

Основные полученные нами результаты цитологического исследования суммированы в таблице 1 и 2.

Данные представленные в таблице 1 свидетельствуют о том, что во всех обследованных группах наблюдается достаточно высокий уровень мутационных событий.

Несмотря на то, что по отдельным классам патологических митозов различия не всегда достоверны, общий уровень патологических митозов в образцах ткани Гомельской области значительно ($0,222 \pm 0,017\%$) и статистически достоверно ($P < 0,005$) превышает таковой у женщин Минской области ($0,071 \pm 0,011\%$).

Частота встречаемости микроядер является весьма чувствительным и неспецифическим показателем, реагирующим на любые факторы, обладающие мутагенным эффектом и отражающим степень общей дестабилизации генома соматических клеток.

Частота встречаемости микроядер в образцах опухолевой ткани женщин из Гомельской области повышена как в отдельных классах клеток с микроядрами (клетки с 1 ($1,469 \pm 0,043\%$), 2 ($0,124 \pm 0,013\%$), 3 и более микроядрами ($0,022 \pm 0,005\%$) и в Минской области ($0,450 \pm 0,027\%$), ($0,065 \pm 0,010\%$) и ($0,008 \pm 0,003\%$) соответственно), так и по общему уровню микроядер ($1,783 \pm 0,047\%$ Гомельская и $0,594 \pm 0,031\%$ Минская область). Основываясь на представленных выше данных можно сделать заключение о том, что повышенный уровень частоты микроядер возможно свидетельствует о более выраженном мутационном давлении в образцах РМЖ из Гомельской области.

Из данных, представленных в таблице 2 следует, что в перитуморальной (интактной) ткани молочной железы также наблюдается достаточно высокий уровень мутационных событий, который выражается в наличии патологических митозов и клеток с микроядрами. Несмотря на отсутствие различий в показателях отдельных форм патологических митозов, общее их количество в Гомельской области достоверно ($P < 0,01$) выше такового показателя Минской области ($0,047 \pm 0,009\%$ и $0,007 \pm 0,004\%$ соответственно).

В отношении клеток с микроядрами наблюдается различие по следующим показателям клетки с 1 микроядром ($0,608 \pm 0,032\%$ в Гомельской и $0,178 \pm 0,018\%$ в Минской областях, $P < 0,005$).

его микроядер ($0,715 \pm 0,034\%$ в Гомельской и $0,182 \pm 0,018\%$ в Минской областях, $P < 0,005$), всего клеток с микроядрами ($0,66 \pm 0,033\%$ в Гомельской и $0,180 \pm 0,018\%$ в Минской областях, $P < 0,005$).

Таблица 1 – Цитологический и цитогенетический статус трансформированной ткани молочной железы пациентов с РМЖ, проживающих в Гомельской и Минской областях.

Параметр		Гомель	Минск	P
Клеток в анализе		78000	63000	
Распределение по фазам клеточного цикла (норма), %	Клетки в стадии профазы	$0,124 \pm 0,013$	$0,060 \pm 0,001$	0,01
	Клетки в стадии метафазы	$0,004 \pm 0,002$	$0,002 \pm 0,002$	
	Клетки в стадии анафазы	$0,001 \pm 0,001$	$0,000 \pm 0,000$	
	Клетки в стадии телофазы	$0,001 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,002$	
	Всего клеток в стадии митоза	$0,131 \pm 0,013$	$0,065 \pm 0,010$	0,01
Патологические митозы %	Анафазные мосты	$0,171 \pm 0,015$	$0,011 \pm 0,004$	0,005
	Отставание в метафазе	$0,000 \pm 0,000$	$0,002 \pm 0,002$	
	Пульверизация хромосом	$0,001 \pm 0,001$	$0,002 \pm 0,002$	
	3-х групповые митозы	$0,001 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,002$	
	Многоядерные митозы	$0,000 \pm 0,000$	$0,002 \pm 0,002$	
	Моноцентрические митозы	$0,000 \pm 0,000$	$0,003 \pm 0,002$	
	Асимметричные митозы	$0,006 \pm 0,003$	$0,002 \pm 0,002$	
	К-митоз	$0,023 \pm 0,005$	$0,011 \pm 0,004$	0,025
	Прочие митозы	$0,019 \pm 0,005$	$0,035 \pm 0,008$	0,025
	Всего патологических митозов	$0,222 \pm 0,017$	$0,071 \pm 0,011$	0,005
Клетки с микроядрами, %	Клетки с 1 мя	$1,469 \pm 0,043$	$0,450 \pm 0,027$	0,005
	Клетки с 2 мя	$0,124 \pm 0,013$	$0,065 \pm 0,010$	0,01
	Клетки с 3 и > мя	$0,022 \pm 0,005$	$0,008 \pm 0,003$	0,005
	Всего мя	$1,783 \pm 0,047$	$0,594 \pm 0,031$	0,005
	Всего клеток с мя	$1,615 \pm 0,045$	$0,519 \pm 0,029$	0,005

Увеличение общего количества клеток с микроядрами и микроядер отражает повышенную генетическую дестабилизацию генома и является неспецифическим показателем общего мутационного фона.

В целом представленные выше данные дают возможность предположить, что цитогенетический статус образцов опухолей из Гомельской и Минской областей существенно отличается. Результаты сравнительного анализа двух групп образцов суммированы в таблицах 3 и 4.

Сравнительный анализ параметров двух групп (проживание на различных территориях), представленный в таблице, свидетельствует о значимом их различии в отношении основных показателей уровня мутагенеза. Так по частоте встречаемости клеток с 1, 2, 3 микроядрами, общему количеству микроядер и клеток с микроядрами, отражающих степень дестабилизации генома, образцы тканей РМЖ женщин проживающих в Гомеле и Гомельской области превосходят значимо образцы тканей РМЖ женщин проживающих в Минске, при этом различие достоверно. Так достоверно различаются группы по общему количеству патологических митозов ($p < 0,005$).

Сравнительный анализ различия параметров по двум упомянутым выше группам (проживание на различных территориях), представленный в таблице, свидетельствует о значимом их различии по следующим показателям: частота встречаемости клеток в стадии митоза ($U = 2593,2, 32867, p < 0,05$), частота встречаемости клеток с мостами ($U = 2679,5, Z = -2,37601, p < 0,05$), общее количество клеток с патологическими митозами ($U = 2695,5, Z = -2,02095, p < 0,05$), частота встречаемости клеток с 1 и 2-мя микроядрами ($U = 1566,5, Z = -5,24893, p < 0,0001, U = 2611,5, Z = -2,56041, p < 0,05$ соответственно), общее количество микроядер митозами ($U = 1510,$

Z = -5,45331, p < 0,0001) и общее количество клеток с микроядрами (U = 1520, Z = -5,41755, p < 0,0001). Эти данные свидетельствуют о том, что степень дестабилизации генома у доноров из Гомельской области значительно выше.

Таблица 2 – Цитологический и цитогенетический статус клеток фоновой ткани пациентов с РМЖ, проживающих в Гомельской и Минской областях.

Параметр		Гомель	Минск	P
Клеток в анализе		60000	55000	
Распределение по фазам клеточного цикла (норма), %	Профаза	0,038±0,008	0,013±0,005	0,025
	Метафаза	0,000±0,000	0,000±0,000	
	Анафаза	0,000±0,000	0,000±0,000	
	Телофаза	0,008±0,004	0,000±0,000	
	Всего клеток в стадии митоза	0,047±0,009	0,013±0,005	0,01
Патологические митозы, %	Анафазные мосты	0,028±0,007	0,002±0,002	0,01
	Отставание в метафазе	0,000±0,000	0,000±0,000	
	Рассеивание хромосом	0,000±0,000	0,000±0,000	
	3-х групповые митозы	0,000±0,000	0,004±0,003	
	Многополюсные	0,000±0,000	0,000±0,000	
	Моноцентрические	0,000±0,000	0,000±0,000	
	Асимметричные	0,000±0,000	0,000±0,000	
	К-митоз	0,007±0,003	0,000±0,000	
	Прочие	0,000±0,000	0,002±0,002	
	Всего патологических митозов	0,035±0,008	0,007±0,004	0,01
Клетки с микроядрами, %	1 микроядро	0,608±0,032	0,178±0,018	0,005
	2 микроядра	0,048±0,009	0,002±0,002	
	3 и > микроядра	0,003±0,002	0,000±0,000	
	Всего микроядер	0,715±0,034	0,182±0,018	0,005
	Всего клеток с микроядрами	0,66±0,033	0,180±0,018	0,005

Таблица 3 – Достоверность отличия (тест Манна-Уитни) некоторых цитологических и цитогенетических параметров у пациентов проживающих на различных территориях (Минская область/Гомельская область)

	Тест Манна-Уитни		
	U	Z	p
мосты	3770,500	4,81593	p < 0,0001
всего патологических митозов	4243,500	2,99197	p < 0,005
клетки с 1 мя	2201,500	7,35344	p < 0,0001
клетки с 2 мя	4244,000	2,87527	p < 0,005
клетки с 3 и >мя	4708,000	2,86933	p < 0,005
всего мя %	2374,500	6,95301	p < 0,0001
всего клеток с мя	2274,500	7,18407	p < 0,0001

Таблица 4 – Достоверность отличия (тест Манна-Уитни) некоторых цитологических и цитогенетических параметров перитуморальной ткани у пациентов проживающих на различных территориях (Минская область/Гомельская область)

	Тест Манна-Уитни		
	U	Z	p
количество клеток в стадии митоза	2593	-2,32867	p <0,05
возраст	2679,5	-2,37601	p <0,05
число всего патологических митозов	2695,5	-2,02095	p <0,05
1 мая	1566,5	-5,24893	p <0,0001
2 мая	2611,5	-2,56041	p <0,05
число всего мая	1510	-5,45331	p <0,0001
клеток с мая	1520	-5,41755	p <0,0001

Таким образом, на основании данных сравнительного анализа цитологических (цитогенетических) параметров клеток опухолевой и перитуморальной тканей молочной железы женщин проживающих в Гомельской и Минской областях можно сделать вывод, что перераспределение частоты встречаемости клеток по различным стадиям митоза, а также рост частоты клеток с различными патологиями митоза и клеток с микроядрами свидетельствует о повышении общего мутационного давления на анализируемые ткани.

1. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников / Н. И. Поспехова [и др.] // медицинская генетика: журнал. – москва, 2005. – т. 2, № 2.- с. 71-74.

2. Frequency of breast cancer attributable to BRCA-1 in a population-based series of American women / Newman, B., et al. – Journal of the American Association, № 12, 1998. - P. 915 – 921.

3. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. / Lichtenstein, P., et al.- N Engl J Med. 2000. - P. 78–85.

In article compared cytological status of tumour and normal cells of mammary gland from Gomel and Minsk patients.