

УДК 618.19-006.6:612.6.05

**РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ARG 399GLN ГЕНА XRCC1,
ARG72PRO ГЕНА P53 T309G ГЕНА MDM2 У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

К.Б. Макиева

Выявление рака молочной железы на поздней стадии усложняет течение и лечение заболевания, поэтому поиск информативных маркеров для ранней диагностики РМЖ в настоящее время является актуальным.

Ключевые слова: рак молочной железы; полиморфизм генов.

**THE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER ARG 399GLN GENE,
XRCC1, ARG72PRO GENE, P53 T309G GENE, MDM2 GENE BY KYRGYZ WOMEN**

К.Б. Makieva

Detection of breast cancer at the late stage complicates the course and treatment of disease, therefore searching of informative markers for early diagnostic breast cancer is staying actual now.

Keywords: breast cancer; genes polymorphism.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, ежегодно выявляется около 1,7 млн случаев (GlobalCAN, 2012) [1]. Среди женского населения в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает первое место в большинстве экономически развитых стран [2]. В Кыргызской Республике каждый год регистрируется 600 новых случаев больных РМЖ, эта онкологическая патология занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями, так и в структуре смертности от них.

За последние десятилетия во всем мире отмечена отчетливая тенденция к росту заболеваемости и смертности от РМЖ [3, 4]. С целью снижения данных показателей необходимо внедрение в клиническую практику инновационных высокотехнологичных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики, разработка индивидуальных лечебных и профилактических подходов с учетом генетических факторов риска [5].

Для ранней диагностики этих онкологических заболеваний во многих странах мира ведутся работы, посвященные выбору оптимальных молекулярно-генетических методов, скрининговых программ и временных интервалов обследования в группах генетического риска, в первую

очередь носителей мутации в генах BRCA-ассоциированных опухолей, оценивается эффективность профилактических операции [6, 7].

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучаются и определяются этиология и патогенез наследственного РМЖ, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [8].

На сегодняшний день исходная стадия РМЖ является определяющей для прогноза течения заболевания: чем позже ставится диагноз, тем выше стоимость лечения и ниже его эффективность.

Цель исследования – поиск возможной ассоциации аллелей и генотипов полиморфных локусов Arg399Gln гена XRCC1, Arg72Pro гена P53 и T309G гена MDM2 с повышенным риском развития рака молочной железы у женщин кыргызской популяции.

Материал и методы. Всего в нашем исследовании приняли участие 219 женщин кыргызской национальности. В основной группе были 117 больных женщин с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ, получившие стационарное лечение в Национальном центре онкологии Кыргызской Республики с 2013 по 2015 год. В конт-

рольной группе было 102 условно здоровых женщины, возраст которых соответствовал возрасту группы женщин, больных РМЖ. Средний возраст обследованных $52,2 \pm 10,8$ года. Биоматериал был взят согласно нормам биоэтики с письменным информированным согласием обследуемых.

ДНК выделялась из венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных локусов Arg399Gln гена XRCC1, Arg72Pro гена P53 и T309 Arg399Gln/Arg72Pro гена MDM2 осуществлялось с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) и полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ).

Учитывая мультифакторность наследования РМЖ, из достаточно большого перечня генов, по которым в настоящее время имеются сведения об ассоциации их с развитием данной патологии, нами были выбраны три гена – XRCC1, P53 и MDM2. Продукты каждого из этих трех генов взаимосвязаны между собой и с различными этапами патогенеза развития РМЖ.

В результате исследования установлено, что частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса Arg399Gln гена XRCC1 у больных РМЖ и контрольной группы значительно различаются. Гетерозиготный генотип Arg399Gln и аллель 399Gln гена XRCC1 статистически достоверно чаще встречались у женщин с РМЖ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При оценке соотношения шансов развития РМЖ выявлено, что гетерозиготный генотип Arg399Gln [$OR = 2,77(1,60 - 4,80)$; $p = 0,0010$] и аллель 399Gln [$OR = 1,57(1,05 - 2,35)$; $p = 0,034$] являются маркерами повышенного риска развития РМЖ, а аллель Arg399 является протективными [$OR = 0,64(0,42 - 0,95)$; $p = 0,034$].

В итоге проведенного нами исследования выявлены особенности межлокусных взаимодействий и определены маркеры предрасположенности к развитию РМЖ, характерные для женщин кыргызской популяции. Выявлено, что полиморфный локус Arg399Gln гена XRCC1 ассоциирован с РМЖ как изолированно, так и в сочетании с генотипами P53 и MDM2.

В результате у женщин кыргызской национальности с РМЖ ассоциированы: аллель 399Gln и гетерозиготный генотип Arg399Gln гена XRCC1, а также комбинации гетерозиготных генотипов Arg399Gln/Arg72Pro генов XRCC1/MDM2. Самый большой вклад в относительный риск развития

РМЖ вносит наличие гетерозиготных вариантов Arg399Gln/Arg72Pro/T309G генов XRCC1/ P53/MDM2.

Исследование связи комбинаций генотипов гена XRCC1, P53 и MDM2 с развитием РМЖ может повысить информативность исследования и выявить группу лиц с высоким генетическим риском развития РМЖ, что делает возможным проведение среди них мероприятий по профилактике, раннему выявлению и лечению данного заболевания.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ “МНИОИ им. П.А. Герцена” Минздрава России, 2014. 250 с.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (прил. 1).
3. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers; implications for diagnosis and treatment // Radiographics. 2011. V. 31. P. 625–646.
4. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук / Л.Н. Любченко. М., 2009. 281 с.
5. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: дис. ... д-ра биол. наук / Н.И. Поспехова. М., 2011. 260 с.
6. Ferla R., Carlo V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // Ann. Oncol. 2007. V. 18 (Suppl. 6). P. 93–98.
7. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 1329–1333.
8. Батенова Е.И. Обоснование состава диагностической панели для генетического скрининга больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в российской популяции / Е.И. Батенова, В.В. Кадочникова, Д.Ю. Трофимов и др. // Медицинская генетика. 2013. Т. 12. С. 26–31.