

УДК 618.19-006.6-056.71/.72(=512.154)

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ARG399GLN ГЕНА XRCC1,  
А ТАКЖЕ ARG72PRO ГЕНА P53 В РАЗВИТИИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

*К.Б. Макиева*

Рассмотрены причины выявления рака молочной железы на поздней стадии, усложняющие течение и лечение заболевания. Отмечена необходимость поиска новых высокоинформативных маркеров для ранней диагностики рака молочной железы.

*Ключевые слова:* наследственность; рак молочной железы; гены; диагностика РМЖ.

---

**THE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER SINGLE NUCLEOTIDES  
POLYMORPHISMS ARG 399GLN GENE XRCC1, ARG72PRO GENE P53 GENE  
BY KYRGYZ WOMEN POPULATION**

*К.В. Makieva*

In the most cases of breast cancer is detected at the late stage that complicates the course and treatment of diseases. So nowadays searching of new high informative markers for early breast cancer is staying actual.

*Key words:* inheritance; breast cancer; genes; diagnosis of breast cancer.

**Актуальность.** Среди заболеваний репродуктивной системы женщины опухолевые поражения молочных желез занимают лидирующее место [1]. Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, ежегодно выявляется около 1,7 млн случаев (GlobalCAN. 2012) [2]. Каждый год в Кыргызской Республике регистрируется около 600 новых случаев больных РМЖ. Во всем мире отмечена отчетливая тенденция к росту заболеваемости и смертности от РМЖ [3]. Для снижения данных цифр необходимо внедрение в клиническую практику новых высокоточных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики. Необходимо разработать индивидуальные лечебные и профилактические подходы с учетом генетических факторов риска [4, 5].

На сегодняшний день медико-генетическое консультирование является актуальной составляющей онкологической помощи. С помощью клинико-генетического исследования устанавливается генетический диагноз, оценивается риск, изучаются и определяются этиология и патогенез наследственного РМЖ. Все это дает нам возможность разработать индивидуальные рекомендации по диа-

гностике, лечению и профилактике заболеваний рака молочной железы у женщин в связи с ростом числа заболеваний.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфных маркеров Arg399Gln гена XRCC1, Arg72Pro гена P53 с раком молочной железы у женщин кыргызской популяции.

**Материал и методы.** Всего в нашей работе приняли участие 219 женщин кыргызской национальности. В основной группе были 117 больных женщин с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ. Пациентки, проходившие лечение в Национальном центре онкологии Кыргызской Республики. В контрольной группе было 102 условно здоровых женщин, которые примерно схоже, по возрасту с группой женщин и больных РМЖ. Средний возраст обследованных – 52,2 ± 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 опухолевого супрессора P53 осуществлялось с помощью ме-

тогда полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

В результате исследования установлено, что при сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов маркера Arg399Gln гена XRCC1 у больных РМЖ и контрольной группы различаются значительно. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа Arg399Gln и аллель 399Gln статистически выше у женщин с РМЖ по сравнению с женщинами из контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Риск развития РМЖ у носителей гетерозиготного генотипа Arg399Gln гена XRCC1 повышен в 2,5 раза, а у носителей аллеля 399Gln – в 1,57 раза. Гомозиготный генотип Arg399Arg и аллель Arg399 являются маркерами пониженного риска РМЖ. При оценке соотношения шансов развития РМЖ выявлено, что гетерозиготный генотип Arg399Gln (OR = 2,7) и аллель 399Gln (OR = 1,5) являются маркерами повышенного риска развития РМЖ.

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.

**Результаты и обсуждение.** Как было установлено, результаты работ, посвященных ассоциации полиморфного маркера Arg72Pro гена P53 с РМЖ, противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что аллель 72Pro ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ [6, 7]. В других источниках исследования показано, наоборот, что аллель Arg72 ассоциирован с РМЖ [8]. Имеются также случаи, когда при метаанализе ассоциации маркера Arg72Pro гена P53 с РМЖ не найдены [9].

В результате у женщин кыргызской национальности с РМЖ ассоциированы: аллель 399Gln и гетерозиготный генотип Arg399Gln гена XRCC1, а также комбинации гетерозиготных генотипов Arg399Gln гена XRCC1 и Arg72Pro гена P53 (OR = 3,98). Изучение связи комбинаций генотипов гена XRCC1 и P53 с развитием РМЖ может повысить информативность исследования и выявить груп-

пы лиц с высоким генетическим риском развития РМЖ, что делает возможным проведение среди них действий, направленных на профилактику, раннее выявление и своевременное лечение данного заболевания.

#### Литература

1. 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).
2. 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.
3. Lalwani, 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. Huang X.E., Hamajima N., Matsou K., Tajima K. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer // Breast Cancer. 2003 : 10 (4). P. 307–11.
7. Sjalander A., Birgander R., Beckma L. P53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer // Carcinogenesis. 1996: 17 : 1313–6.
8. Ohayon T., Papa M.Z., Friedman E. The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women // Br. J. Cancer. 2005 : 92: 1144–8.
9. Ma Y., Yang Y., Wang Y. No significant association between the TP53 codon 72 polymorphisms and breast cancer risk // Breast cancer research and treatment. 2011 : 125 : 201–5.