

УДК 618.19-006.6-056.71/.72(=512.154)

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АССОЦИАЦИЯ ЛОКУСА ARG399GLN ГЕНА
XRCC1 У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

К.Б. Макиева

Представлен материал об использовании молекулярно-генетических методов, позволяющих выявить группы лиц с повышенным риском развития рака молочной железы.

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

**BREAST CANCER AND ASSOCIATION OF ARG399GLN GENE XRCC1
AT WOMEN KYRGYZ POPULATION**

K.B. Makieva

The use of molecular-genetic methods of research reveals a group of people with an increased risk of developing breast cancer.

Keywords: inheritance; breast cancer; genes; diagnosis of breast cancer.

Актуальность. Рак молочной железы у женщин – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль. Она является ведущей причиной смерти женщин [1]. Заметно растет тенденция увеличения числа больных женщин раком молочной железы репродуктивного возраста. Показатели смертности также остаются высокими. Расшифровка генома человека положила начало новому направлению молекулярной медицины. Важная роль во всем этом принадлежит нарушению функции онкогенов и генов супрессоров [2, 3]. Как известно, в группу генов супрессоров опухолевого роста входят гены репарации, благодаря которым устраняются повреждения ДНК, возникающие, в свою очередь, вследствие влияния мутагенных факторов внешней и внутренней среды. Ген XRCC1 (X-ray crosscomplementing group) является одним из наиболее часто изучаемых генов системы репарации ДНК. Он кодирует белок, выполняющий в системе эксцизионной репарации генома связующую роль. Белок XRCC1 не имеет собственной каталитической активности, но является центром взаимодействия других белков системы репарации, координирует весь процесс удаления модифицированных оснований ДНК [4].

Клетки с дисфункцией гена XRCC1 из-за нарушения процессов репарации становятся более чувствительными к мутагенным факторам окружающей среды и легче трансформируются в опухолевую клетку [5].

Цель нашего исследования – выявить возможные ассоциации генотипов и аллелей полиморфного маркера Arg399Gln гена XRCC1 с развитием рака молочной железы у женщин кыргызской популяции.

Материал и методы исследования. Данные многих исследований, проведенные среди лиц азиатской, европейской и африканской популяций, свидетельствуют, что полиморфный локус Arg399Gln гена XRCC1 ассоциирован с РМЖ.

Средний возраст пациенток составил 51 год. В контрольную группу вошли 102 условно здоровые женщины кыргызской национальности без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови, сопоставимые по возрасту с выборкой больных раком молочной железы.

Генотипирование проведено на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Идентификацию генотипов полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для проведения ПЦР использовали праймеры. После рестрикции ПЦР продуктов эндонуклеазой MspI генотипы полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 идентифицировали электрофоретически в 3%-ном агарозном геле.

Вклады различных генотипов полиморфного локуса Arg399Gln гена XRCC1 в развитие РМЖ определяли с помощью традиционного для таких

исследований показателя “отношения шансов”-OR (odds ratio) – с 95%-ным доверительным интервалом (95 % CI). OR – мера коррелятивной связи. OR более 1 рассматривали как фактор риска с различной степенью выраженности.

Результаты и обсуждение. У женщин кыргызской национальности аллель 399Gln и гетерозиготный генотип Arg399Gln полиморфного локуса Arg399Gln гена XRCC1 принадлежат к числу генетических факторов риска развития РМЖ.

Как было выяснено, снижение функциональной активности белка XRCC1 обусловлено тем, что замена аргинина на глутамин в позиции 399 может изменять конфигурацию данного белка, влияя на его взаимодействие с другими белками. В итоге нарушается координационная работа XRCC1-белка с другими белками системы репарации. Нарушение системы репарации ДНК ведет к накоплению клеток с модифицированной ДНК и к инициации процессов канцерогенеза [6, 7]. Итак, варианты полиморфного локуса Arg399Gln гена XRCC1 влияют на индивидуальную особенность функционирования защитных систем организма и генетическую предрасположенность к онкозаболеваниям. Данный молекулярно-генетический метод позволяет выявить и сформировать группы лиц с повышенным риском развития рака молочной железы, а также в последующем тщательно наблюдать за ними с целью профилактики РМЖ.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. 2011. № 22 (3 Прил 1) . С. 3–170.
2. *Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al.* Natural history of hereditary cancer of the breast and colon // *Cancer*. 1982. № 50 (2). С. 360–3.
3. *Гарькавцева Р.Ф.* Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П. Казубская, Л.Н. Любченко // Вестник РАМН. 2001. № (9). С. 27–32.
4. *Caldecott K.W., Aoufouchi S., Johnson P. et al.* XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase and possibly poly polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular “nick sensor” in vitro // *Nucleic Acids Res.* 1996. Vol. 24. P. 4387–4397.
5. *Huang Y., Li L.* XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp and Arg280His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis // *Mutagenesis*. 2009. Vol. 24 (4). P. 331–339.
6. *Tudek B.* Base excision repair modulation as a risk factor for human cancers // *Molecular Aspects of Medicine*. 2007. Vol. 28 (3–4). P. 258–275.
7. *Bland J.M., Altman D.G.* Statistics notes the odds ratio // *British Medical Journal*. 2000. Vol. 320. 1468 p.