

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**

**K.B. 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 больших 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 высокотехнологических 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 значимо 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.