

является биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) [2]. В программе MDR мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска развития заболевания, что уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров. С помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и, соответственно, с наименьшей ошибкой, предсказать респонденту наличие или отсутствие предрасположенности к определенным болезням.

Цель и задачи. С помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction оценить особенности взаимодействия полиморфных p.L342V (CYP1B1, rs1056836), p.P34S (CYP2D6, rs1065852) и c.6235T>C (CYP1A1, MspI) в увеличении риска развития sporadicического РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со sporadicической формой РМЖ. В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациентов без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови [3]. Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программы MDR v.3.0.2. [2].

Результаты. В проведенном исследовании были проанализированы все возможные комбинации полиморфных вариантов – p.L342V (CYP1B1, rs1056836), p.P34S (CYP2D6, rs1065852) и c.6235T>C (CYP1A1, MspI), – у пациентов со sporadicической формой РМЖ и в группе сравнения. В процессе моделирования использовались следующие настройки поиска конфигурации модели: количество атрибутов – от 1 до n (где n – количество переменных в модели); воспроизводимость модели – 10; анализ топ-моделей – 1000; поиск конфигурации модели – exhaustive; метод сравнения – fisher's exact test; классификация ячеек – unclassified [3].

Были смоделированы три статистически значимые модели: 1) однолокусная модель «CYP1A1 c.6235T>C» – воспроизводимость – 8/10, точность предсказания – 60,82% (p=0,0031); 2) двухлокусная модель «CYP1A1 c.6235T>C» / «CYP2D6 rs1065852» – воспроизводимость – 4/10, точ-

ность предсказания – 69,39% (p=0,0013); 3) трехлокусная модель «CYP1A1 c.6235T>C» / «CYP2D6 rs1065852» / «CYP1B1 rs1056836» – воспроизводимость – 9/10, точность предсказания – 72,82% (p=0,0001).

В результате анализа межгенных взаимодействий в трехлокусной модели «CYP1A1 c.6235T>C» / «CYP2D6 rs1065852» / «CYP1B1 rs1056836» были обнаружены три сочетанных генотипа повышенного риска и два – пониженного риска развития РМЖ. У пациентов со sporadicическими формами злокачественных новообразований молочных желез рисковыми являются сочетания генотипов: СТ/ТТ (CYP2D6, rs1065852) / ТТ (CYP1A1, c.6235T>C) / CG/GG (CYP1B1, rs1056836). Наибольшее рассчитанное значение отношения шансов (ОШ) 6,74 [95% ДИ=3,14-12,69] было показано при одновременном наличии генотипов Т/Т (CYP2D6, rs1065852) и Т/Т (CYP1A1, c.6235T>C), p<0,01.

Выводы. В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии sporadicического РМЖ с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction были найдены значимые ассоциации, приводящие к значительному возрастанию риска возникновения данной патологии – при одновременном наличии патогенетически значимых генотипов для CYP2D6 и CYP1A1 рассчитанные значения риска возникновения РМЖ значительно превышают общепопуляционный.

Список литературы

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / под ред. О.Г.Суконко. – РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. – 382 с.;
2. Moore, JH A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility // J Theor Biol. 2006. P. 252-61;
3. Кипень, В.Н. Роль межгенных взаимодействий в формировании предрасположенности к sporadicическому раку молочной железы (на примере генов XRCC1, XRCC3 и PALB2) / В.Н. Кипень // Труды Белорусского государственного университета. Серия «Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем», 2015, Т. 10, ч. 1. с.146–152.

ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА p.P34S (rs1065852) ГЕНА CYP2D6 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ СО СПОРАДИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Смольник Н.С.¹, Кипень В.Н.², Мельнов С.Б.³

¹УО «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» БГУ, Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

³РУП БелНИЦ «Экология», Минск, Республика Беларусь

Введение. Цитохром 2D6 (CYP2D6) является одним из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков, участвует в метаболизме примерно 20% лекарственных препаратов, в том числе адrenoблокаторов (метопролол, пропранолол и тимолол). Фермент также деактивирует

канцерогены табачных продуктов. Существует не менее 40 генетических вариантов CYP2D6, приводящих к пониженной метаболической активности фермента. Одним из наиболее распространенных вариантов является p.P34S (rs1065852). Вариант 34Ser также известен как CYP2D6*4.

Данный полиморфизм используется в качестве фармакогенетического и онкологического маркера [1,2].

Цель и задачи. Определить частоту распространенности полиморфного варианта р.Р34S (rs1065852) гена *CYP2D6* среди пациентов со спорадическим раком молочной железы (РМЖ) из Республики Беларусь, а также в группе сравнения. Оценить вклад данного полиморфного варианта в увеличение риска развития спорадического РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ [3]. Критериями отбора пациентов для исследования были: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2* и *NBS1*; 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации. В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациентов без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови. Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Все образцы ДНК были выделены с помощью метода водно-метанольной экстракции (methanol fixation method) по протоколу Johanson H. с модификациями [4]. Анализ полиморфизма производили с помощью ПДРФ-метода (эндонуклеаза рестрикции BstNI, NEB, USA). При сравнении результатов анализа генетического полиморфизма в группах использовали критерий Фишера или χ^2 . Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов (ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% доверительного интервала) с применением ПО «SPSS v.20.0».

Основные результаты. Так, при сравнении основной группы и группы сравнения для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) р.Р34S (rs1065852) были найдены статистически значимые различия ($p < 0,0001$): как генотипы СТ/СС, так и аллель С чаще встречались среди пациентов из группы сравнения, в то время как для пациентов

с РМЖ основным оказался генотип ТТ. Основываясь на результатах сравнения частот распространенности генотипов по ОНП р.Р34S в основной группе и группе сравнения, для генотипов/аллелей были рассчитаны значения ОШ. Так, протективной аллелью (снижающей риск развития заболевания) являлась С (ОШ=0,46 при 95% ДИ=[0,31–0,67], $p=0,0001$), патогенетической (соответственно, увеличивающей риск развития заболевания) – Т (ОШ=2,18 при 95% ДИ=[1,50–3,18], $p < 0,0001$). Также при наличии генотипа ТТ риск развития РМЖ возрастал более чем в 4 раза – ОШ=4,76 (ДИ=[2,08–10,88], $p=0,0002$).

Выводы. Таким образом, наличие генотипа ТТ по ОНП р.Р34S (rs1065852) в гене *CYP2D6* способно статистически значимо ($p < 0,0001$) увеличить риск развития спорадического РМЖ – более, чем в 4 раза. Учитывая также тот факт, что данный фермент – *CYP2D6*, – участвует в метаболизме химиотерапевтических препаратов, анализ потенциальных ОНП, способных изменять его функциональную активность, предполагается продолжить в дальнейших исследованиях.

Список литературы

1. Sirachainan, E. *CYP2D6* polymorphisms influence the efficacy of adjuvant tamoxifen in Thai breast cancer patients / Sirachainan E., Jaruhathai S., Trachu N. [et al.] // *Pharmgenomics Pers Med.* 2012;5:149-53. doi: 10.2147/PGPM.S32160. Epub 2012 Oct 17;
2. Chamnanphon, M. Association of *CYP2D6* and *CYP2C19* polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen / Chamnanphon M., Pechatanan K., Sirachainan E. // *Pharmgenomics Pers Med.* 2013 May 24;6:37-48. doi: 10.2147/PGPM.S42330. Print 2013;
3. Кипень, В.Н. Роль генов XRCC1, XRCC3и PALB2в генезе спорадических форм рака молочной железы / Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. // *Экологическая генетика*, Т. XIII, № 4, 2015, с.76-83;
4. Johanson, HC DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method / Johanson HC, Hyland V., Wicking C. [et al.] // *Biotechniques*, 2009 Apr;46(4):309-11. doi: 10.2144/000113077.