

Выводы. Наличие генотипа GG по ОНП g.10168778G>A (rs2162560) в гене *DNMT1* способно статистически значимо – более чем 4 раза ($p=0,004$), – увеличить риск развития спорадического РМЖ. Полиморфные варианты генов p.H97R (*DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (*DNMT3A*, rs12999687) и g.70391172G>T (*TET1*, rs7907322) не ассоциированы с РМЖ.

Список литературы

1. Haggarty, P. Human intelligence and polymorphisms in the DNA methyltransferase genes involved in epigenetic marking / Haggarty P., Hoad G., Harris SE [et al.] // *PLoS One*. 2010 Jun 25;5(6):e11329. doi:10.1371/journal.pone.0011329;

2. Kvaratskhelia, E. Expression pattern of DNA-methyltransferases and its health implication (short review) / Kvaratskhelia E., Tkemaladze T., Abzianidze E. // *Georgian Med News*. 2014 Mar; (228): 76-81;

3. Poke, FS Reversing aberrant methylation patterns in cancer / Poke FS, Qadi A., Holloway AF // *Curr Med Chem*. 2010;17(13):1246-54;

4. 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.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ВКЛАД ГЕНОВ *DNMT1*, *DNMT3A* И *TET1*

Снытков Е.В.¹, Кипень В.Н.², Мельнов С.Б.³

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

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

³ РУП БелНИЦ «Экология», Минск, Республика Беларусь

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой сложное полигенное мультифакторное заболевание и является одним из наиболее распространенных онкозаболеваний во всем мире. По состоянию на 2016 г. в структуре онкологической заболеваемости женщин в Республике Беларусь РМЖ занимает первое место – грубый интенсивный показатель заболеваемости РМЖ в 2014 году составил 80,1 на 100 тыс. женского населения (стандартизированный СП World – 47,4) [1].

Одним из приоритетных направлений исследования патогенеза РМЖ является выявление предрасполагающих к раннему развитию данной онкопатологии генотипов и их ассоциаций. В то же время, генотипирование по ключевым генам систем поддержания стабильности генома (в частности, систем метилирования и реметилирования ДНК) позволит адекватно выбирать курсы лучевой и адъювантной химиотерапии в рамках персонализированного подхода в медицине [2].

Цель и задачи. Нами была предпринята попытка проанализировать связь данных генотипирования для полиморфных вариантов g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560), p.H97R (*DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (*DNMT3A*, rs12999687) и g.70391172G>T (*TET1*, rs7907322) с возрастом постановки диагноза РМЖ, оценить возможный вклад молекулярных маркеров РМЖ (рецепторы эстрогена и прогестерона, Her-2/neu) в контексте гистологического типа опухоли, а также дать оценку их вклада в формирование молекулярных подтипов.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ. 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 метакронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации. 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. Статистическая обработка проводилась с применением ПО «SPSS v.20.0».

Результаты. Группа пациентов с РМЖ была нами разделена на четыре подгруппы в зависимости от возраста постановки диагноза. В качестве пограничных значений использовали возраст в 30, 35, 40 и 45 лет.

Проведенный анализ показал, что в отношении ряда полиморфных вариантов имеется связь с повышенным риском развития заболевания в определенном возрастном диапазоне. Так, наличие статистически значимых ассоциаций было показано для полиморфного варианта g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560).

Так, при исследовании связи данных генотипирования с возрастом постановки диагноза в группе пациентов с РМЖ была обнаружена статистически значимая связь ($p=0,018$) между полиморфным вариантом g.10168778G>A и возрастной группой «до/после 35 лет»: генотип A/A встречался почти в 3 раза чаще среди пациентов в возрасте до 35 лет (50,0% против 17,3%).

В то же время, при сравнении распределения частоты встречаемости генотипов в контексте всех выявленных генотипов в пределах каждой их групп («до/после 35 лет») наблюдается следующая тенденция: для 89,4% (42/47 случаев) и 89,3% (25/28) случаев пациентов с диагнозом РМЖ в возрасте старше 35 лет был выявлен аллель G. Т.е. соотношение в пределах групп «до/после 35 лет» для генотипов AG/GG составило 1:9. В то время как для генотипа AA соотношение было лишь 1:2. Таким образом, наличие патогенетически значимой аллели G может быть ассоциировано с риском возникновения РМЖ в возрасте старше 35 лет.

Для полиморфных вариантов p.H97R (*DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (*DNMT3A*, rs12999687) и

g.70391172G>T (*TET1*, rs7907322) статистически значимых ассоциаций с возрастом возникновения РМЖ выявлено не было.

В исследуемой нами группе пациентов с РМЖ диагноз инфильтрирующая протоковая карцинома на основании гистологического исследования был верифицирован приблизительно в половине всех случаев (50,97%), дольковая карцинома – почти в 26% случаев, на оставшиеся 23 % приходятся остальные, менее распространенные, формы РМЖ, такие как фибросаркома БДУ, тубулярная аденокарцинома, солидная карцинома, медуллярная карцинома и др [2]. Проведенный статистический анализ не выявил какие-либо зависимости между результатами генотипирования и гистологическим типом опухоли.

В выборке пациентов с РМЖ распределение по молекулярным подтипам оказалось следующим: 46% случаев составил трижды-негативный тип, 27,0% – люминальный А тип, около 16,9 – люминальный Б тип (что в сумме с типом А составило 43,9%), 10,1% – HER2 тип [3]. Следует отметить, что определить молекулярный подтип опухоли представлялось возможным лишь в приблизительно 60% всех случаев ввиду отсутствия данных ИГХ-анализа в анамнезе. Предпринятая нами попытка сравнения частот распределения исследуемых генов систем метилирования и реметилирования ДНК в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ также не выявила статистически

значимых различий: генотипы распределены с равной вероятностью.

Выводы. Полиморфный вариант g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560) ассоциирован с возрастом возникновения РМЖ ($p=0,018$).

Полиморфные варианты g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560), p.H97R (*DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (*DNMT3A*, rs12999687) и g.70391172G>T (*TET1*, rs7907322) не ассоциированы с молекулярными маркерами РМЖ в контексте гистологического типа опухоли, а также не связаны с формированием молекулярных подтипов РМЖ.

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. Кипень, В.Н. Молекулярно-гистологическая характеристика опухолей молочной железы – вклад генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 / Кипень В.Н., Мельнов С.Б. // Сборник научных трудов X научной конференции «Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины», Томск, 2014, с.120-127;

3. Кипень, В.Н. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной железы / Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. // Экологическая генетика, Т. XIII, № 4, 2015, с.76-83.