

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.

## РОЛЬ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СПОРАДИЧЕСКОМУ РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НА ПРИМЕРЕ ГЕНОВ *DNMT1*, *DNMT3A* И *TET1*)

**Снытков Е.В.<sup>1</sup>, Кипень В.Н., Мельнов С.Б.**

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

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

<sup>3</sup> РУП БелНИЦ «Экология», Минск, Республика Беларусь

**Введение.** В основе наследственной предрасположенности к раковым заболеваниям лежит специфическая комбинация аллелей нескольких генов, которые оказывают влияние на развитие либо на модификацию клинических симптомов болезни. Установление взаимосвязей между полиморфными генами и фенотипическими проявлениями рака молочной железы (РМЖ) является важнейшим условием для установления ключевых звеньев патогенеза, затрагивающих определенные физиологические функции, посредством которых формируется клиническая картина заболевания [1].

В структуре всех злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения Республики Беларусь частота ЗНО молочной железы в 2013 г. составила около 18,0%. Так, по данным Белорусского канцер-регистра раковых заболеваний, интенсивные показатели заболеваемости (на 100 тыс. женского населения) демонстрируют ежегодное увеличение частоты выявления новых случаев заболевания. За период 2008-2013 годы отмечено увеличение первичной заболеваемости с 70,7 до 76,4 [2].

В настоящее время одними из наиболее эффективных алгоритмов для анализа межгенных взаимодей-

ствий являются биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) [3]. Важное преимущество метода MDR заключается в возможности его использования в выборках относительно небольших объемов. Кроме того, MDR позволяет проводить статистическую оценку валидности или воспроизводимости тестируемых моделей (cross-validation consistency, CVC), а также расчет ошибки предсказания модели (prediction error, Pre.).

**Цель и задачи.** С помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction выявить особенности взаимодействия полиморфных вариантов ключевых генов, задействованных в процессах метилирования и реметилирования ДНК: g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560), p.H97R (*DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (*DNMT3A*, rs12999687) и g.70391172G>T (*TET1*, rs7907322), – отвечающих за повышенный риск развития спорадического РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ. В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациентов без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови [4]. Группа сравнения соответствовала по

возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программы MDR v.3.0.2. Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ, который служит альтернативой логистической регрессии для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими предикторами [3].

**Результаты.** В проведенном исследовании были проанализированы все возможные комбинации полиморфных вариантов для ключевых генов систем метилирования и реметилирования ДНК: *DNMT1* (DNA methyltransferase 1, GeneID 1786), *DNMT3A* (DNA methyltransferase 3 alpha, GeneID 1788) и *TET1* (tet methylcytosine dioxygenase 1, GeneID 80312), – у пациентов со спорадической формой РМЖ и в группе сравнения. В процессе моделирования нами были использованы высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, которые позволили однозначно дифференцировать наличие/отсутствие статистически значимых эффектов: количество атрибутов (attribute count range) – от 1 до  $n$  (где  $n$  – количество переменных в модели); воспроизводимость модели (cross-validation count) – 10; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; поиск конфигурации модели (search method configuration) – exhaustive; метод сравнения (ambiguous cell analysis) – fisher's exact test; классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – unclassified [1].

В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов системы метилирования ДНК в развитии спорадического РМЖ были установлены четыре модели: 1) однолокусная модель «*DNMT1* (rs2162560)»; 2) двухлокусная модель «*DNMT1* (rs2162560) / *DNMT3A* (rs12999687)»; 3) трехлокусная модель «*DNMT1* (rs2162560) / *DNMT1* (rs16999593) / *DNMT3A* (rs12999687)»; 4) четырехлокусная модель «*DNMT1* (rs2162560) / *DNMT1* (rs16999593) / *DNMT3A* (rs12999687) / *TET1* (rs7907322)». Однако ни одна модель не обладала удовлетворительными показателями воспроизводимости, чувствительности и специфичности.

Только для одного полиморфного варианта – g.10168778G>A (*DNMT1*, rs2162560), – была показано статистически значимое возрастание риска развития РМЖ (ОШ=4,53 при 95% ДИ=[1,76–11,64],  $p=0,004$ ). Для остальных полиморфных вариантов различий выявлено не было. Данный факт подтверждает полученные нами результаты моделирования. В то же время, ввиду широко распространения эффекта взаимодействия неаллельных генов для данных полиморфных вариантов возможно наличие модифицирующего эффекта: т.е. значительное возрастание риска развития РМЖ при наличии сопутствующих патогенетически значимых полиморфных вариантов других систем, например репарации, контроля клеточного цикла, биотрансформации ксенобиотиков и др. Данные эффекты предстоит выявить в последующих экспериментах.

**Выводы.** В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов системы метилирования ДНК в развитии спорадического РМЖ с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction не было найдено значимых ассоциаций в формировании «патогенетического профиля», приводящего к значительному возрастанию риска возникновения данной патологии.

#### Список литературы

1. Кипень, В.Н. Роль межгенности к спорадическому 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;
2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / под ред. О.Г.Суконко. – РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. – 382 с.;
3. 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.