

кана, с этнической принадлежностью пациентов. Когорта пациентов SR различается по частоте полиморфизмов *UGT1A1*28* и *UGT1A1*6* от азиатских популяций и не отличается по этим показателям от европейского населения.

Список литературы

1. Fujita K., Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol.* 2010. 5(3). P. 209-217.

2. Berg A. O., Armstrong K., Botkin J., Calonge N., Haddow J., Hayes M., Kaye C., Phillips K. A., Piper M., Richards C. S., Scott J. A., Strickland O. L., Teutsch S. Recommendations from the EGAPP Working Group: Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? *Genet Med.* 2009. V.11(1). P. 15-20.

3. Li M., Wang Z., Guo J., Liu J., Li C., Liu L., Shi H., Liu L., Li H., Xie C., Zhang X., Sun W., Fang S., Bi X. Clinical signifi-

cance of UGT1A1 gene polymorphisms on irinotecan-based regimens as the treatment in metastatic colorectal cancer // *OncoTargets and Therapy.* 2014. V.7. P.1653–1661

4. Kweekel D.M., Gelderblom H., Van der Straaten T., Antonini N. F., Punt C. J. A., Guchelaar H.-J. UGT1A1*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: a Dutch Colorectal Cancer Group study // *British Journal of Cancer.* 2008. V.99. P.275 – 282

5. Toffoli G., Cecchin E., Corona G.e, Russo A., Buondonna A., D'Andrea M., Pasetto L. M., Pessa S., Errante D., De Pangher V., Giusto M., Medici M., Gaion F., Sandri P., Galligioni E., Bonura S., Boccalon M., Bion P., Frustaci S. The Role of UGT1A1*28 Polymorphism in the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients with Metastatic Colorectal Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24. V.19. P. 3061-3068.

ОЦЕНКА ВКЛАДА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ (*DNMT*) И МЕТИЛДИОКСИГЕНАЗ (*TET*) В ВОЗРАСТАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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. Метилирование цитозина в составе CpG островков является необходимым инструментом регулирования активности генов, импринтинга, инактивации X-хромосомы, поддержания целостности генома и его защиты от встраивания ретровирусов и транспозонов. В клетках млекопитающих важную роль в этом процессе играют ДНК-метилтрансферазы (*DNMT*) и метилдиоксигеназы (*TET*). Аберрантное метилирование регуляторных областей генов-онкосупрессоров показано для подавляющего большинства известных спорадических онкопатологий и происходит на самых ранних стадиях заболевания до проявления клинических признаков профиля метилирования в дочерней цепи во время репликации ДНК. Кроме того, показано, что набор метилированных CpG-островков (профиль метилирования ряда генов-онкосупрессоров) может специфически характеризовать определенный тип опухоли и различается для разных онкопатологий [1-3].

Цель и задачи. Определить частоту распространенности полиморфных вариантов *g.10168778G>A (DNMT1, rs2162560)*, *p.H97R (DNMT1, rs16999593)*, *g.25512438T>G (DNMT3A, rs12999687)* и *g.70391172G>T (TET1, rs7907322)* среди пациентов со спорадическим раком молочной железы (РМЖ) из Республики Беларусь, а также в группе сравнения. Оценить вклад каждого полиморфного варианта в модификацию риска развития спорадического РМЖ.

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 метасинхронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации. 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. Образцы ДНК были выделены с помощью метода водно-метанольной экстракции (methanol fixation method). Анализ полиморфизма производили с помощью метода ПЦР-ПДРФ. Статистическая обработка проводилась с применением ПО «SPSS v.20.0».

Результаты. При сравнении основной группы и группы сравнения для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) *g.10168778G>A (DNMT1, rs2162560)* были найдены статистически значимые различия ($p<0,05$): генотип GG чаще встречался среди пациентов со спорадическим РМЖ. Основываясь на результатах сравнения частот распространенности генотипов по ОНП *g.10168778G>A* в основной группе и группе сравнения, для генотипов/аллелей были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ) – патогенетическим генотипом (увеличивающим риск развития заболевания) является GG (ОШ=4,53 при 95% ДИ=[1,76–11,64], $p=0,004$). Также при наличии аллели G риск развития РМЖ возрастал в 1,67 раза (ДИ=[1,08–2,58], $p=0,02$).

Для полиморфных вариантов *p.H97R (DNMT1, rs16999593)*, *g.25512438T>G (DNMT3A, rs12999687)* и *g.70391172G>T (TET1, rs7907322)* статистически значимых различий выявлено не было – данные ОНП не связаны с увеличением риска развития спорадического РМЖ.

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 вариантов 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.