

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 sporadической 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 sporadического 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 sporadического 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 sporadическому 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СПОРАДИЧЕСКОМУ РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НА ПРИМЕРЕ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ЦИТОХРОМА P450 – *CYP1B1*, *CYP2D6*, *CYP1A1*)

Смоляник Н.С.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. В структуре всех злокачественных новообразований женского населения Республики Беларусь рак молочной железы (РМЖ) в 2012 г. составил 17,7%. За период 2003–2012 годы отмечен рост первичной заболеваемости с 61,7‰ до 76,6‰ [1].

Все чаще исследователи прибегают к одновременному анализу большого количества полиморфных вари-

антов при поиске статистически значимых ассоциаций с РМЖ. Исследования в подобном ключе требуют специальных статистических пакетов, способных корректно рассчитывать уровень статистической значимости при множественных сравнениях.

Одним из наиболее эффективных алгоритмов для анализа межгенных взаимодействий на данный момент

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 sporадического РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со sporадической 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 sporадической 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 sporадическими 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 отношение 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 sporадического 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 sporадическому 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.