

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

И.С.Гулян^{1,3*}, Е.П.Быстрицкая², Н.Ю.Чернышева², Н.О. Никифорова¹, Е.В. Елисева¹, В.И.Апанасевич¹, М.П. Исаева²

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

²Тихоокеанский институт биоорганической химии, Владивосток, Россия

³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

*isabella.g@mail.ru



На сегодняшний день известно достаточное число факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) экзогенного и эндогенного происхождения. Среди них значительный интерес представляют гены системы биотрансформации ксенобиотиков, составляющей важный ответный механизм против канцерогенеза. Считается, что только в 5% - 10% случаев РМЖ обусловлен наследственно, остальные же 90% являются следствием генетических и эпигенетических повреждений генома соматических клеток, возникающих в течение жизни.

Система биотрансформации ксенобиотиков, включающая такие ферменты как, эпоксидгидролаза 1 и глутатион-S-трансферазы, осуществляет ферментативные превращения потенциальных канцерогенов и лекарственных веществ в полярные водорастворимые метаболиты. В различных работах показана ассоциация полиморфных вариантов генов *EPHX1*, *GSTT1*, *GSTM1* с теми или иными мультифакториальными заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, злокачественные новообразования).

В связи с вышеизложенным, представляет научный и практический интерес поиск генетических детерминант развития спорадического рака молочной железы.

Цель исследования - изучение полиморфизмов генов микросомальной эпоксидгидролазы (*EPHX1*), глутатион-S-трансферазы у женщин с диагнозом РМЖ в Приморском крае.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с диагнозом РМЖ, в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – 48 ± 13 лет) и 66 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований. Детекцию делеционных (нулевых) генотипов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляли с помощью мультиплексной ПЦР с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции. Генотипирование гена *EPHX1* по полиморфизмам T913His и His139Arg осуществлено при помощи метода аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

В качестве критерия, определяющего степень влияния мутации на риск развития РМЖ использовано отношение шансов (ОШ). Для оценки достоверности различий между выборками использовался критерий χ^2 .

Результаты

Распределение частот генотипов *GSTT1* и *GSTM1* у пациентов с диагнозом РМЖ и в группе контроля:

Ген	Генотипы	Исследуемая группа (n=176)		Контрольная группа (n=66)		ОШ [95% ДИ] χ^2 p
		Частоты генотипов				
		Абс.	%	Абс.	%	
<i>GSTT1</i>	Норма	150	85,23	62	93,94	2,687* , [0,900–8,019] 3,355 0,068
	Нулевой генотип	26	14,77	4	6,06	
<i>GSTM1</i>	Норма	92	52,27	30	45,45	0,761 [0,431–1,342] 0,893 0,345
	Нулевой генотип	84	47,73	36	54,55	

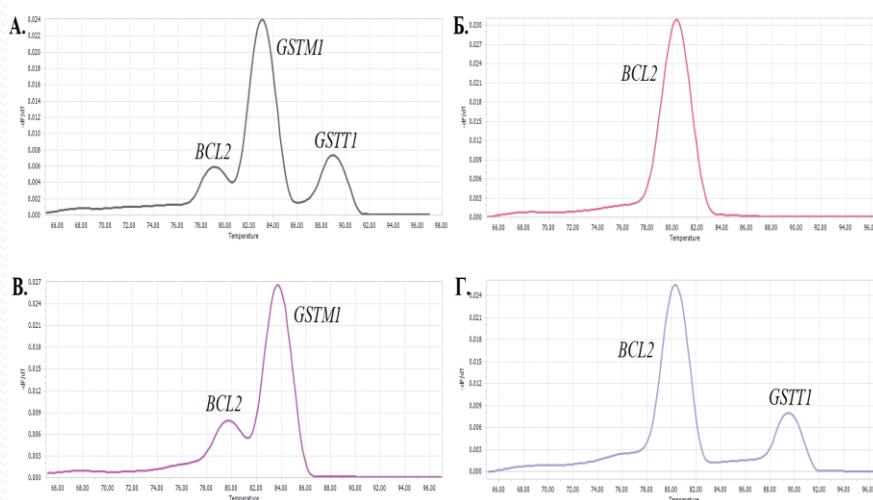
* жирным шрифтом выделены показатели при $p < 0,1$; «Норма» – ненулевой генотип –/+ или +/+ для генов *GSTT1* и *GSTM1*; «Нулевой генотип» – гомозиготная делеция –/– для генов *GSTT1* и *GSTM1*

Ассоциация носительства нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* с риском развития РМЖ у больных разных групп:

Группы	Носительство нулевого генотипа <i>GSTT1</i>				Носительство нулевого генотипа <i>GSTM1</i>			
	ОШ	95% ДИ	χ^2	p	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
РМЖ до 44 лет/ Контроль	2,170	0,601–7,834	1,453	0,229	0,606	0,296–1,239	1,894	0,169
РМЖ после 45 лет/ Контроль	2,627	0,860–8,025	3,058	0,081	0,883	0,490–1,591	0,172	0,679
РМЖ без семейного анамнеза/ Контроль	3,153	0,963–10,326	3,897	0,049	0,857	0,438–1,678	0,202	0,653
РМЖ + отягощенный анамнез/ Контроль	2,583	0,802–8,317	2,680	0,102	0,714	0,378–1,349	1,078	0,300

* жирным шрифтом выделены показатели, для которых $p < 0,1$

Вид кривых плавления продуктов мультиплексной ПЦР:



А – для носителей нормальных (гомо-/гетерозиготных) генотипов *GSTM1-1* и *GSTT1-1*,

Б – для носителей нулевых генотипов *GSTM1-0* и *GSTT1-0*,

В – для носителей с нормальным генотипом *GSTM1-1* и нулевым генотипом *GSTT1-0*,

Г – для носителей с нулевым генотипом *GSTM1-0* и нормальным генотипом *GSTT1-1*

Влияния полиморфизмов гена *EPHX1* на риск развития РМЖ не выявлено.

Выводы

Установлено увеличение частоты встречаемости нулевого генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ в 2,5 раза ($p < 0,1$) по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о возможной связи между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ. Кроме того, показано, что *GSTT1-0* встречается чаще у больных с манифестацией РМЖ после 45 лет и среди пациентов с неотягощенным семейным анамнезом. В то же время, статистически значимой связи между носительством нулевого генотипа *GSTM1-0* и РМЖ не обнаружено. Гомозиготная делеция *GSTT1-0* потенциально может рассматриваться как низкопенетрантный фактор риска развития РМЖ.