

[DOI:10.26104/NNTIK.2023.60.82.018](https://doi.org/10.26104/NNTIK.2023.60.82.018)

Курманалиева Г.Р., Токтосунов Т.А., Исакова Ж.Т.

ГЕНДЕР АРАЛЫК ӨЗ АРА АРАКЕТТЕНУУНУ ЖАНА
ПОЛИМОРФТУК ГЕН САЙТТАРЫНЫН РАК ООРУСУНА ТИЙГИЗГЕН
ТААСИРИН MDR ПРОГРАММАСЫ МЕНЕН ТАЛДОО

Курманалиева Г.Р., Токтосунов Т.А., Исакова Ж.Т.

АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ВЛИЯНИЕ
ПОЛИМОРФНЫХ САЙТОВ ГЕНОВ НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
К РАКУ С ПОМОЩЬЮ MDR ПРОГРАММИРОВАНИЯ

G. Kurmanalieva, T. Toktosunov, Zh. Isakova

ANALYSIS OF INTEGRATED INTERACTIONS AND
INFLUENCE OF POLYMORPHIC SITES GENES PREDISPOSITION
TO CANCER USING BY PROGRAMMING

УДК: 616-006.6-085.242.5:575.224.4(574.6)

Бул изилдөөнүн максаты – HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 жана PALB2 гендердеги полиморфтук сайттардын өз ара аракетин изилдөө, ошондой эле алардын кыргыз улутундагы аялдардын эмчек рагына (РМЖ) ыктуулугун калыптандырууга кошкон салымы. Бул үчүн РМЖ диагнозу коюлган 103 аял жана онкопатологиянын эсеке тарыхы жок 102 аял киргизилген. Генотиптөө чектөө фрагменттеринин узундугундагы полиморфизм ыкмасы менен жүргүзүлгөн (ПЦР-ПДФ), ал эми гендер аралык өз ара аракеттешүүлөр 3.0.2 программасынын жардамы менен талданды. Изилдөөнүн жыйынтыктары HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 жана PALB2 гендердеги полиморфтук сайттардын айрым варианттарынын айкалышкан табуучулары кыргыз улутундагы аялдарда РМЖнын өнүгүү тобокелдигинин жогорулашы менен ассоциацияланган экенин көрсөттү. Тактап айтканда, Gln/Arg гетерозиготалуу вариант p.Gln399Arg гена XRCC1 полиморфтук сайт боюнча XRCC1 гени, ошондой эле кээ бир айкалыштары алып жүрүүчү XRCC1, TP53, MDM2, TNFα жана PALB2 ген варианттары РМЖ тобокелдигинин жогорулашы менен байланышкан.

Негизги сөздөр: рак, полиморфизм, гендер, кыргыз популяциясы, программалоо, генотиптөө.

Цель данного исследования – изучить взаимодействие полиморфных сайтов в генах HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 и PALB2, а также их вклад в формирование предрасположенности к раку молочной железы (РМЖ) у женщин кыргызской национальности. Для этого были включены 103 женщины с диагнозом РМЖ и 102 женщины без онкопатологии в индивидуальном анамнезе. Генотипирование проводилось методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ), а межгенные взаимодействия анализировались с помощью программы MDR 3.0.2. Результаты исследования показали, что сочетанные носительства отдельных вариантов полиморфных сайтов в HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 и PALB2 ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ у женщин кыргызской национальности. Конкретно, гетерозиготный вариант Gln/Arg по полиморфному сайту p.Gln399Arg гена XRCC1, а также некоторые сочетания носительств вариантов генов XRCC1, TP53, MDM2, TNFα и PALB2 также оказались ассоциированы с повышенным риском РМЖ. Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод, что взаимодействие полиморфных сайтов в HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 и PALB2 может играть важную роль в формировании предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности.

Ключевые слова: рак, полиморфизм, гены, популяция, программирование, генотипирование.

The purpose of this study was to investigate the interaction of polymorphic sites in HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 u PALB2 genes and their contribution in the formation of breast cancer (BC) susceptibility in Kyrgyz women. For this purpose, 103 women diagnosed with breast cancer and 102 women without a history of cancer were enrolled. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism (PCR-PDF), and intergenic interactions were analyzed using MDR 3.0.2 software. The results of the study showed that combined carriers of certain polymorphic site variants in HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 u PALB2 genes are associated with an increased risk of BC development in women of Kyrgyz ethnicity. Specifically, the heterozygous Gln/Arg variant at the p.Gln399Arg polymorphic site of the XRCC1 gene, as well as some combinations of carriers of variants in the XRCC1, TP53, MDM2, TNFα, and PALB2 genes also appeared to be associated with an increased risk of breast cancer. Thus, the study results allow concluding that interaction of polymorphic sites in HMMR, TP53, XRCC1, TNFα, MDM2 u PALB2 genes may play an important role in breast cancer predisposition in Kyrgyz women.

Key words: cancer, polymorphism, genes, population, programming, genotyping, polymorphism.

Введение. В современных условиях часто используется одновременный выбор большого количества вариантов полиморфизма с поиском подозрительных связей с РМЖ. Однако такой подход требует специального применения статистических показателей, которые позволяют корректировать уровень статистических измерений при множественных сравнениях.

На данный момент из наиболее эффективных методов анализа межгенных взаимодействий является биоинформатический алгоритм Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). В MDR мультилокусные генотипы группируются в категории повышенного или потенциального риска развития заболеваний, что требует количества рассчитываемых параметров. Затем, с помощью многократного перекрестного пересчета входных данных, выявляется оптимальная модель межгенного взаимодействия, которая с высокой чувствительностью позволяет предсказать наличие или

отсутствие предрасположенности к заболеваниям.

Хотя для рака молочной железы (PMЖ) характерен определенный набор специфических генов предрасположенности, пока неизвестно, какое количество генов взаимодействует при развитии PMЖ. Более 90 генов-кандидатов для PMЖ уже были выявлены аналитическим методом идентификации генетических факторов, связанных с конкретным признаком или заболеванием. Особое значение среди генетических факторов, связанных с повышенным риском PMЖ, придается определенным генам HMMR, TP53, XRCC1, TNF α , MDM2 и PALB2 [8]. Исследование геномных полиморфизмов в поиске специальных вариантов в генах может выявить исключительные особенности предрасположенности к PMЖ.

Необходимость изучения генетических основ PMЖ объясняется не только необходимостью построения полной картины механизмов возникновения заболевания, но и важностью для оценки вероятности возникновения PMЖ, раннего выявления и индивидуальной профилактики данного заболевания.

Цель исследования. Определить роль генов HMMR, TP53, XRCC1, TNF α , MDM2 и PALB2 а так-

же полиморфных сайтов этих генов в развитии склонности к PMЖ у коренного населения (женщин) с помощью MDR программирования.

Материалы и методы. Проведено исследование методом случайной выборки, в котором приняли участие 205 коренных жителей. Основная группа состояла из 103 женщин с подтвержденным гистологическим диагнозом PMЖ, а группа сравнения - из 102 женщин без исторических онкологических заболеваний. Женщины с PMЖ были старше (средний возраст 50,3 \pm 18,1 лет) по сравнению с женщинами в группе сравнения (средний возраст 45,8 \pm 8,7 лет).

Следом за информированием и получением письменного согласия от всех пациентов, взяли 5 мл венозной крови для молекулярно-генетических исследований. ДНК извлекали по стандартному двухэтапному методу фенольно-хлороформной экстракции. Метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов использовали для выявления генотипических вариантов в полиморфных участках гена HMMR (rs299290), XRCC1 (rs25487 и rs1799782), TP53 (rs104252), TNF α (rs1800629), PALB2 (rs45516100) и MDM2 (rs2279744).

Таблица 1

Краткий обзор изученных однонуклеотидных полиморфизмов

Ген	Хромосома	Расположение в гене	Однонуклеотидные полиморфизмы	Замена аминокислотами
TP53	17p13.1	экзон 4	rs1042532	p.Arg 72Pro
XRCC1	19q13.2.	экзон 10	rs25497	p.Gln 399Arg
XRCC1	19q13.2	экзон 6	rs1799682	p.Arg 194Trp
TNF α	6p21.1-21.3	промотор	rs1800729 (g.4682G>A) ¹	-
HMMR	5q34.	экзон 11	rs299390	p.Val 353Ala
MDM2	12q14.3-q15	промотор	rs2279754 (c.14+309T>G) ²	-
PALB2	16p12.2.	экзон 12	rs45516110 (g.38444T>G) ³	p.Thr 1100=

1 – HGVS Names: NG_007462.1

2 – HGVS Names: NM_002392.5

3 – HGVS Names: NG_007406.1

Таблица 2 содержит информацию о последовательностях олигонуклеотидов и эндонуклеазе рестрикции, используемых для анализа ОНП

Таблица 2

Характеристика структуры праймеров для увеличения фрагментов в полиморфных сайтах генов HMMR, XRCC1, TP53, TNF α , PALB2 и MDM2

Полиморфизм (ген)	ОНП 5'>3'	Эндонуклеаза рестрикции
p.Arg72Pro (TP53)	F: 5'-TTGCCGCTCCCAAGCAATGGATGA-3' R: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'	BstUI
p.Gln399Arg (XRCC1)	F: 5'-TGCTTTCTCTGTGTCCA-3' R: 5'-TCCCAGCCTTTTCTGATA-3'	MspI
p.Arg194Trp (XRCC1)	F: 5'-GCCCCGTCCCAGGTA-3' R: 5'-AGCCCCAAGCACCTTTCACT-3'	MspI
g.4682G>A (TNF α)	F: 5'-GGAGGCCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R: 5'-CTGTCTCGGTTTCTTCCATGGCG-3'	NcoI
p.Val353Ala (HMMR)	F: 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R: 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	MseI

c.14+309T>G (MDM2)	F: 5'-CGGGAGTTTCAGGGTAAAGGT-3' R: 5'-AGCAAGTCGGTGCTTACCTG-3'	MspAI
g.38444T>G (PALB2)	F: 5'-TGTCACCCATAGAGTAGCA-3' R: 5'-CTCAACAGTTCCTAGACGGCA-3'	HinfI

Для амплификации полиморфных сайтов использовалась реакционная смесь объемом 20 мкл. Для проведения реакции ПЦР использовали смесь, содержащую полимеразу SynTaq, ПЦР-буфер с концентрацией 10x (содержащий 100 мМ Трис-HCl, 500 мМ KCl, 0,8% Nonidet P40, pH=8,8) и 50 мМ раствор MgCl₂, 2,0 мМ смесь дезоксирибонуклеозидных трифосфатов и микстура прямых и обратных праймеров с концентрацией 5,0 мкМ.

С целью выявления различий между категориальными переменными был применен метод χ -квадрат. Критический уровень значимости p для множественных сравнений был вычислен опытным путем для каждого конкретного случая в процессе моделирования с помощью программного обеспечения SPSS v.20.0. Для анализа ассоциации генотипов с риском заболевания был использован коэффициент отношения шансов для отдельно рассматриваемого полиморфизма, который был вычислен с учетом 95% ДИ. Для частотного анализа информации также использовалось программное обеспечение SPSS v.20.0.

Анализ межгенных взаимодействий был выпол-

нен с помощью биоинформатического метода многофакторного сокращения размерности (MDR) с использованием MDR. В ходе построения модели были применены модели, которые дали возможность отличить присутствие/несуществование вероятно важных результатов. Данная программа основана на методе непараметрического кластерного анализа, для выявления и описания нелинейных взаимодействий между дискретными генетическими характеристиками.

Результаты. Анализ сравнительной частоты распределения аллелей и генотипов на многообразных сайтах генов у коренного населения с раком молочной железы и в контрольной группе.

Нами проведен анализ распределения генных вариантов для 7 полиморфизмов в 6 генах (TP53 (p.Arg73Pro), XRCC1 (p.Arg398Gln и p.Arg193Trp), TNF α (g.4582G>A), HMMR (p.Val353Asp), MDM2 (c.14+308T>G), PALB2 (g.38445T>G)) у женщин с диагностированным риском рака молочной железы и в группе сравнения, состоящей из женщин коренного населения без явных признаков заболеваний. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты генотипирования 7 исследуемых генных вариантов в 6 генах у 103 женщин с мутацией РМЖ и 102 не больных коренных жителей

Ген	Генотип /аллель	Больные РМЖ, % (абс.,)	Группа сравнения, % (абс.)	p	ОШ (95% ДИ)
p.Arg72Pro (TP53)	Arg/Arg	47,5%(49)	51,0%(53)	0,413	0,85 (0,48-1,45)
	Arg/Pro	42,7%(45)	35,4%(36)		1,43 (0,80-2,51)
	Pro/Pro	8,8%(9)	12,8%(13)		0,65 (0,26-1,62)
	Arg/Arg // Arg/Pro	91,4% (94)	87,4% (89)	0,377	0,67 (0,27-1,61)
		Pro/Pro	8,7% (9)		12,8% (13)
	Arg/Arg	47,6% (49)	52,1% (53)	0,577	0,85 (0,49-1,45)
		Arg/Pro / Pro/Pro	52,5% (54)		48,0% (49)
	Аллель Arg	69,4%	69,5%	0,971	0,98 (0,65-1,51)
Аллель Pro		30,5%	30,4%		1,02 (0,67-1,55)
p.Gln399Arg (XRCC1)	Arg/Arg	32,0% (33)	54,8% (56)	0,0003	0,38 (0,22-0,69)
	Arg/Gln	61,3% (63)	33,4% (34)		3,16 (1,77-5,58)
	Gln/Gln	6,7% (7)	11,7% (12)		0,56 (0,22-1,46)
	Arg/Arg	32,0% (33)	54,9% (56)	0,001	0,34 (0,23-0,67)
	Arg/Gln // Gln/Gln	68,0% (70)	45,1% (46)		2,59 (1,47-4,55)
	Arg/Arg // Arg/Gln	93,1% (96)	88,2% (90)	0,239	1,84 (0,68-4,84)
	Gln/Gln	6,8% (7)	11,7% (12)		0,54 (0,22-1,46)
	Аллель Arg	62,7%	71,6%	0,050	0,68 (0,44-1,01)
Аллель Gln		37,4%	28,5%		1,52 (0,98-2,27)
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	69,8% (72)	61,8% (63)	0,483	1,45 (0,80-2,58)
	Arg/Trp	27,2% (28)	33,4% (34)		0,74 (0,41-1,37)
	Trp/Trp	2,8% (3)	4,9% (5)		0,59 (0,14-2,51)
	Arg/Arg // Arg/Trp	97,1% (100)	95,0% (97)	0,498	1,73 (0,40-7,38)
	Trp/Trp	2,9% (3)	4,9% (5)		0,59 (0,14-2,51)
	Arg/Arg	69,8% (72)	61,7% (63)	0,241	1,45 (0,80-2,58)

	Arg/Trp // Trp/Trp	30,2% (31)	38,2% (39)		0,71 (0,39-1,25)
	Аллель Arg	83,5%	78,3%	0,19	1,38 (0,85-2,28)
	Аллель Trp	16,6%	21,6%		0,73 (0,45-1,17)
g.4682G>A (TNFα)	AA	1,9% (2)	2,1% (2)	0,907	0,98 (0,14-7,18)
	AG	29,2% (30)	26,5% (27)		1,15 (0,62-2,10)
	GG	69,0% (71)	71,6% (73)		0,89 (0,47-1,61)
	AA/AG	31,1% (32)	28,4% (29)	0,760	1,14 (0,63-2,08)
	GG	68,9% (71)	71,6% (73)		0,89 (0,48-1,61)
	AA	1,9% (2)	2,0% (2)	1,0	0,98 (0,14-7,16)
	AG/GG	98,1% (101)	98,0% (100)		1,02 (0,14-7,32)
	Аллель A	16,6%	15,2%	0,722	1,11 (0,65-1,89)
Аллель G	83,5%	84,9%	0,91 (0,53-1,56)		
p.Val353Ala (HMMR)	Val/Val	41,8% (43)	37,3% (38)	0,143	1,21 (0,68-2,12)
	Val/Ala	38,8% (40)	50,9% (52)		0,61 (0,35-1,06)
	Ala/Ala	19,4% (20)	11,8% (12)		1,81 (0,83-3,92)
	Val/Val	41,9% (43)	37,3% (38)	0,568	1,21 (0,69-2,11)
	Val/Ala // Ala/Ala	58,2% (60)	62,7% (64)		0,83 (0,47-1,45)
	Val/Val // Val/Ala	80,6% (83)	88,3% (90)	0,178	0,55 (0,25-1,20)
	Ala/Ala	19,4% (20)	11,8% (12)		1,81 (0,83-3,92)
	Аллель Val	61,3%	62,7%	0,742	0,94 (0,63-1,39)
	Аллель Ala	38,8%	37,4%		1,07 (0,72-1,59)
c.14+309T>G (MDM2)	TT	21,5% (22)	18,6% (19)	0,880	1,19 (0,60-2,36)
	GT	53,4% (55)	53,8% (55)		0,98 (0,57-1,70)
	GG	25,3% (26)	27,5% (28)		0,89 (0,48-1,66)
	TT/TG	74,7% (77)	72,5% (74)	0,753	1,12 (0,60-2,09)
	GG	25,2% (26)	27,6% (28)		0,89 (0,48-1,66)
	TT	21,4% (22)	18,6% (19)	0,727	1,19 (0,60-2,36)
	GT/GG	78,7% (81)	81,4% (83)		0,84 (0,42-1,67)
	Аллель T	48,1%	45,7%	0,622	1,10 (0,75-1,63)
	Аллель G	51,9%	54,4%		0,91 (0,61-1,33)
g.38444T>G (PALB2)	GG	-	-	1,0	0,99 (0,02-50,39)
	TG	3,9% (4)	2,9% (3)		1,33 (0,29-6,11)
	TT	96,1% (99)	97,2% (99)		0,75 (0,16-3,44)
	TG/GG	3,9% (4)	2,9% (3)	1,0	1,33 (0,29-6,11)
	TT	96,2% (99)	97,1% (99)		0,75 (0,16-3,44)
	TT/TG	100% (103)	100% (102)	-	1,01 (0,02-51,38)
	GG	-	-		0,99 (0,02-50,39)
	Аллель G	1,9%	1,5%	0,72	1,34 (0,29-6,00)
	Аллель T	98,1%	98,5%		0,76 (0,18-3,43)

В группе сравнения было обнаружено, что распределение аллельных вариантов на всех исследованных локусах не отличалось от предполагаемого распределения по Харди-Вайнбергу ($p > 0,05$). Анализ вариативности генетического полиморфизма p.Arg399 Gln гена XRCC1 показал статистически существенные различия в разделении частотности генотипического состава между обследованными с раком молочной железы и с здоровыми из группы контроля ($\chi^2 = 15,94$, $p = 0,00004$) (табл. 3). У больных РМЖ было наблюдаемо значительное повышение частоты гетерозиготности Arg/Gln (61,3% и 33,4%) и уменьшение числа гомозигот Arg/Arg в сравнении с группой контроля (32,1% и 54,8%). В результате, генотип с гетерозиготностью Arg/Gln по многогенности p.Gln399 Arg гена XRCC у коренного населения представляет генетический маркер, который связан с высокой способностью проявления рака молочной железы

(ОШ=3,16, 95% ДИ 1,79-5,59), $p = 0,00003$), в то время как генотип Arg/Arg, наоборот, связан с эффектом протективности.

При преобладающей модели наличие генетических вариантов Arg/Gln или Gln/Gln опять же значимо связано с увеличенным риском развития РМЖ – ОШ=2,57, 95% ДИ 1,46-4,57, $p = 0,001$. Наблюдаемая связь между наличием аллеля Gln с высокой способностью проявления рака молочной железы была выявлена лишь на уровне тенденции при данном объеме выборок, что подтверждается значением $p = 0,05$.

Исследование генов HMMR (p.Val353Ala), XRCC1 (p.Arg194Trp), TNFα (g.4682G>A), TP53 (p.Arg72Pro), PALB2 (g.38444T>G) MDM2 (c.14+309T >G), не показало вероятно значительных отличий в делении частотности генов и состояний в ряду пациентов с раком молочной железы и с здоровыми женщинами.

Взаимосвязь между переменными локусами генов в РМЖ с помощью программного обеспечения MDR 3.0.2 было осуществлено моделирование взаимодействий между переменными локусами генов. Результаты были представлены в виде круговой диаграммы (рис. 1), которая демонстрирует влияние каждого гена на вероятность возникновения РМЖ. Кроме того, было выполнено кластерное анализирование (рис. 2). Согласно круговой диаграмме, полиморфный сайт p.Gln399Arg гена XRCC1 оказал наибольшее

влияние на повышение вероятности развития РМЖ. Уровень энтропии для этого полиморфного сайта составил 5,69%. Показатели энтропии генов XRCC1 (p.Arg194Trp) TP53 (p.Arg72Pro) HMMR (p.Val353Ala), были гораздо ниже и равнялись 1,38%, 0,67% и 0,58%. Минимальный предсказательный потенциал был выявлен у полиморфных сайтов MDM2 (c.14+309T>G), PALB2 (g.38444T>G) и TNFα (g.4682G>A) - 0,10%, 0,05% и 0,06%.

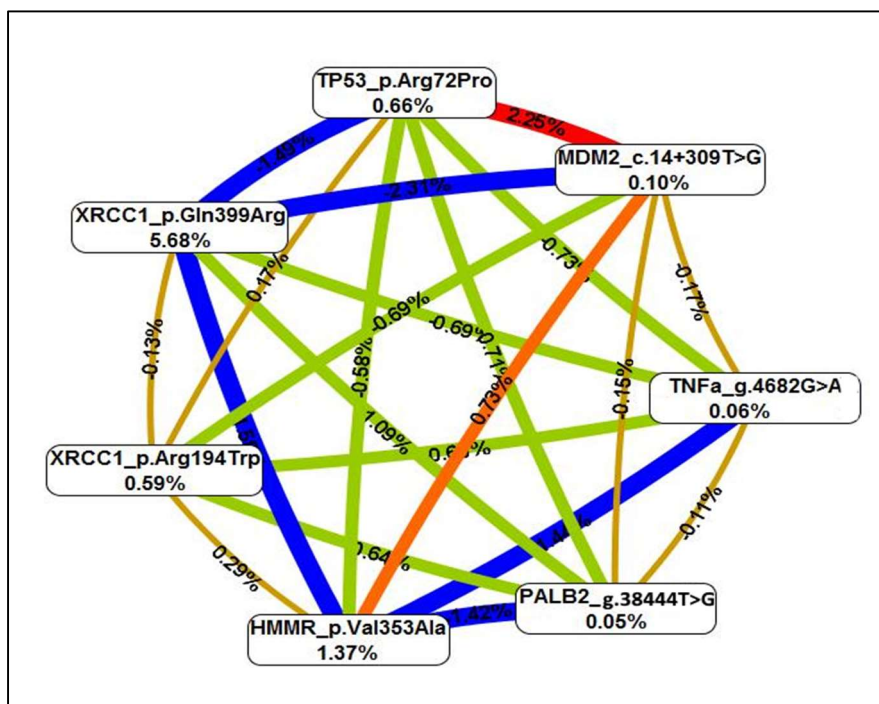


Рис. 1. Иллюстрация результатов анализа взаимосвязи переменных локусов генов.

Нами была создана модель, которая отображает специфический образ взаимодействия полиморфных сайтов, рассмотренных в данном исследовании, и их связь с хромосомной локализацией онкогенных мутаций, используя программу MDR v.3.0.2 (рис. 2). В ходе анализа было выявлено 2 кластера:

1. g.38444T>G (ген PALB2) и p.Arg194Trp (ген XRCC1); 2.1. p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), c.14+309T>G (ген MDM2), 2.2. g.4682G>A (ген TNFα), p.Val353Ala (ген HMMR).

В процессе исследования мы выделили два субкластера в рамках второго кластера, результаты которых позволили сделать следующие выводы:

1. Наблюдаются выраженные дублирующие взаимодействия относительно пар комбинаций: p.Gln399Arg (ген XRCC1) и c.14+309T>G (ген MDM2),

g.4682G>A (ген TNFα) и p.Val353Ala (ген HMMR), - обозначенные синими линиями;

2. Для аллелей, находящихся во втором кластере и внутри его субкластеров (p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), c.14+309T>G (ген MDM2) – субкластер 2.1; g.4682G>A (ген TNFα), p.Val353Ala (ген HMMR) – субкластер 2.2), и для вариантов g.38444T>G (ген PALB2) и p.Arg194Trp (ген XRCC1) обнаружено наличие слабого эффекта дублирования, который проявляется меньше, чем для ранних вариантов пар ОНП (по мощности - зеленый цвет, по расстоянию между ними - длинная связь);

3. В кластерах 1 и 2 не наблюдается эффекта эпистаза, что свидетельствует о наличии нейтрального эффекта.

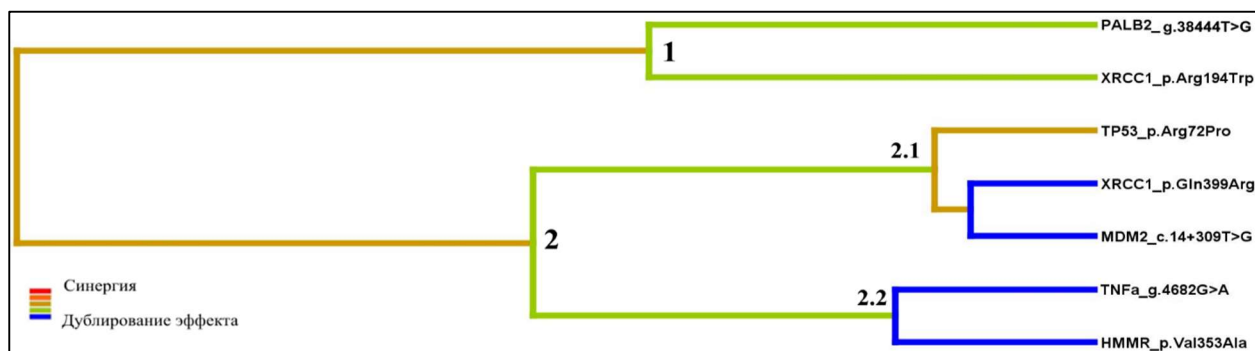


Рис. 2. Оценка расстояния между исследуемыми вариabельными локусами генов
1 и 2 – номера кластеров; 2.1 и 2.2 – субкластеры в пределах кластера 2.

Заключение. Известно, что каждая народность имеет свой уникальный набор генотипов и отличающиеся соотношения частот различных аллелей генов HMMR, TP53, XRCC1, TNF α , MDM2 и PALB2. Путем анализа распространения этих аллелей и выявления связи с риском молекулярно-генетического рака (PMЖ) в зависимости от этнической принадлежности, это позволяет решить многие вопросы, связанные с индивидуальной склонностью к онкологическим заболеваниям в разных этнических группах.

Данное исследование подчеркивает значимость изучения влияния различных генов, отвечающих за процессы репарации и апоптоза, на возможную предрасположенность к PMЖ. Оценка совместного вклада таких генов может служить важным инструментом для выявления потенциальных маркеров этой предрасположенности. Обнаруженные генетические индикаторы рака могут использоваться для проведения скрининг-тестов, для определения категории людей с повышенным риском развития PMЖ, что позволит проводить профилактические мероприятия с целью уменьшения частоты заболеваний PMЖ в семьях с отягощенным онкологическим наследственным фоном и в обществе. Кроме того, практическое использование аналогичных методов скрининга способно обнаруживать категории лиц с повышенной возможностью развития рака молочной железы на начальных этапах, что может увеличить процент выздоровления.

Литература:

1. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Вклад полиморфных вариантов p.P72R (TP53) и p.V353A (HMMR) в генез спорадических случаев рака молочной железы //

Проблемы здоровья и экологии. 2015. - №4(46). - С. 40-46.

2. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной железы // Экологическая генетика. – 2015. – №4 (XIII). – С. 91-98.
3. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // Генетика. – 2011. том 47, № 12. - С. 1573-1585.
4. Antoniou A.C., Silvia Casadei S., Heikkinen T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2 // N Engl J Med. –2014. 371. - P. 497-506.
5. Auvinen P., Tammi R., Parkkinen J. et al. Hyaluronan in peritumoral stroma and malignant cells associates with breast cancer spreading and predicts survival // Am J Pathol. - 2000. 156: - P. 529-36.
6. Banday M.Z., Balkhi H.M., Hamid Z. et al. Tumor necrosis factor- α (TNF- α)-308G/A promoter polymorphism in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population - A case control study in a detailed perspective // Meta Gene. - 2016. (9). - P. 128-136.
7. Chacko P., Rajan B., Joseph T. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer // Breast Cancer Res Treat. –2005. 89: – P. 15–21.
8. Couch FJ., Shimelis H., Hu C. et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer // JAMA Oncol. - 2017. 3(9). - P. 1190-1196.
9. Demokan S., Demir D., Suoglu Y. et al. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer // Pathol Oncol Res. - 2005. 11(1). - P. 22.
10. Fachal Dunning A.M. From candidate gene studies to GWAS and post-GWAS analyses in breast cancer // Curr Opin Genet Dev. - 2015 Feb; 30. - P. 32.
11. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J.Cancer. - 2015. 136. - P. 359-386.
12. Райымбекова Б.Р., Сулайманкулова Ж.Ч., Макимбетов Э.К. Проблема наследственного рака молочной железы. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2020. №. 2. С. 65-68.