

Молекулярно-гистологическая характеристика опухолей молочной железы у женщин из кыргызской популяции — вклад генов *TP53*, *XRCC1* и *MDM2*

Исакова Ж.Т.¹, Кипень В.Н.², Семетей кызы Айгул³,
Талайбекова Э.Т.¹, Макимбетов Э.К.³, Алдашева Н.М.^{1,3}

¹ НИИ Молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок-Молдо 3, e-mail: jainagul@mail.ru

² ГУ «Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь, ул. Володарского, 2А, 220030, slavakipen@rambler.ru

³ Кыргызско-Российский Славянский университет, 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44

В исследовании приняли участие 100 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом *рак молочной железы* (РМЖ), получившие стационарное лечение в Национальном онкологическом центре Бишкека (Кыргызская Республика) в период 2013–2015 гг. Средний возраст пациентов с РМЖ составил $47,6 \pm 10,0$ лет (возрастной интервал — 23,5–74,1 года). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) и c.309T>G (*MDM2*) осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ. При сравнении результатов анализа генотипирования и клинико-морфологической характеристики опухолевого узла в исследуемых подгруппах использовали точный критерий Фишера. Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность и нормальность распределения использовали метод дисперсионного анализа ANOVA. Показано, что для ОНП p.P72R (*TP53*) и p.R194W (*XRCC1*) имеется статистически значимая ассоциация с возрастом верификации диагноза РМЖ. У 78,0% (71/91) пациентов с генотипами CG/GG по ОНП p.P72R (*TP53*) диагноз был поставлен до 55 лет, у 55,6% (5/9) пациентов с генотипом CC — после 55 лет ($p = 0,041$). Для полиморфизма p.R194W (*XRCC1*) была показана статистически значимая ассоциация с возрастом верификации диагноза РМЖ: для пациентов с генотипом CC рассчитанные значения составили $46,12 \pm 10,21$ года, у пациентов с генотипами TT/CT — $50,98 \pm 8,70$ года, $p = 0,024$. В то же время, многофакторный дисперсионный анализ не выявил зависимости между возрастом верификации диагноза РМЖ и данными генотипирования по ОНП p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) и c.309T>G (*MDM2*). Также не выявлено статистически значимых различий между результатами генотипирования и гистологическим типом опухоли, значениями TNM-классификации и степенью дифференцировки опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, ген, *XRCC1*, *TP53*, *MDM2*, ПЦР-ПДРФ, полиморфизм, кыргызская популяция.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансировании Министерства Образования и Науки Кыргызской Республики (№ госрегистрации 0005818 от 2 февраля 2017).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Molecular histological characteristics of breast tumors for women from the Kyrgyz population — the contribution of the genes *TP53*, *XRCC1* and *MDM2*

Isakova Zh.T.¹, Kipen V.N.², Semetei kyzy Aigul³,
Talaibekova E.T.¹, Makimbetov E.K.³, Aldasheva N.M.^{1,3}

¹ Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, Togolok Moldo St. 3, e-mail: jainagul@mail.ru

² Scientific and Practical Centre of the State Committee of Forensic Expertises, Minsk, Belarus, Volodarskogo st. 2A, 220030, e-mail: slavakipen@rambler.ru

³ Kyrgyz-Russian Slavic University, 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskiy street, 44

The study included 100 women of the Kyrgyz ethnic group with the morphologically verified diagnosis of breast cancer (BC) from National cancer center of Bishkek (Kyrgyz Republic) in the period 2013–2015 years. The average age of patients with breast cancer was $47,6 \pm 10,0$ years (age interval is 23,5–74,1 years). Genotyping of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) and c.309T>G (*MDM2*) was performed using PCR-RFLP. Comparison of results of the analysis of genotyping and morphological characteristics of a tumor node in the examined subgroups used the Fisher's exact test. For comparison of quantitative data after checking for homoscedasticity and the normality of distribution using the method of variance analysis ANOVA. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) and SPSS v.20.0 (IBM, USA). For SNPs p.P72R (*TP53*) and p.R194W (*XRCC1*) there are a statistically significant association with age verification of diagnosis of breast cancer. For 78,0% (71/91) of the patients with genotype CG/GG for SNP p.P72R (*TP53*) was diagnosed to 55 years, for 55,6% (5/9) of the patients with genotype CC was diagnosed after 55 years, $p = 0,041$. For the polymorphism p.R194W (*XRCC1*) were shown statistically significant association with age verification of diagnosis of breast cancer: for patients with genotype CC of the calculated

value made up of $46,12 \pm 10,21$ years, for patients with genotypes TT/CT — of $50,98 \pm 8,70$, $p = 0,024$. At the same time, multivariate analysis of variance no showed relationship between age verification of breast cancer diagnosis and genotyping data at the SNPs p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) and c.309T>G (*MDM2*). Also revealed no statistically significant differences between the results of genotyping and histological type of the tumor, the values of the TNM-classification and the degree of differentiation of the tumor.

Key words: breast cancer, gene, *XRCC1*, *TP53*, *MDM2*, PCR-RFLP, polymorphism, kyrgyz population.

Введение

Изучение молекулярно-генетических механизмов предрасположенности к возникновению злокачественных новообразований является актуальным вопросом современной медицинской генетики. Установлена тесная взаимосвязь между злокачественной трансформацией клетки и нарушениями процессов метаболизма, регуляции клеточного цикла, роста и дифференцировки клетки, апоптоза, а также передачи сигналов с поверхности клеток в ядро и др. Исследования последних лет привели к формированию принципиально новых представлений о канцерогенезе как о процессе, осуществляемом в соответствии с определенной генетической программой [1—3].

Опасность влияния окружающей среды на организм человека состоит в ее негативном воздействии как на здоровье отдельных индивидов, так и на приспособленности к факторам среды популяции в целом. Повышение уровня загрязнения окружающей среды генотоксическими веществами способствует накоплению повреждений ДНК вследствие угнетения систем репарации, активизации процессов апоптоза, что, в свою очередь, приводит к возникновению мутаций, онкогенезу и является одной из причин роста частоты мультифакториальных заболеваний [4].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Кыргызстане, как и во всем мире, неуклонно растет. В 2009 г. Кыргызстане показатель распространенности РМЖ составил 59,9 на 100 тыс. женского населения (удельный вес в структуре первичной заболеваемости вырос с 16,9% в 1999 г. до 20,6% в 2009 г.). Диагностика РМЖ на ранних стадиях в республике остается на низком уровне. Чаще всего РМЖ диагностируется на III (41,9%) и IV (23,6%) стадиях заболевания. Показатели запущенности составляет 46,6% [5].

В настоящее время в патогенезе развития РМЖ особое внимание уделяется механизмам реализации генетической информации. Выявлено множество разных генов-кандидатов, ассоциированных с РМЖ, причём в разных популяциях развитие РМЖ может быть обусловлено эффектами разных генетических локусов.

В патогенезе развития онкологических заболеваний и в том числе РМЖ особое внимание уделяется исследованию полиморфных локусов генов *XRCC1*, *TP53* и *MDM2* [6]. Различные полиморфные варианты генов *XRCC1* (p.Q399R, rs25487; p.R194W, rs1799782), *TP53* (p.P72R, rs1042522) и *MDM2* (c.309T>G, rs2279744), кодируя пептиды с различающимися биологическими

свойствами, причастные к репарации повреждений ДНК и апоптозу, могут существенно модифицировать риск развития РМЖ. Предрасположенность к РМЖ возникает в результате сочетанного эффекта множества патогенетически значимых полиморфных вариантов, в связи с чем при прогнозировании риска развития РМЖ необходимо учитывать взаимодействие неаллельных генов.

Нами была предпринята попытка проанализировать связь результатов генотипирования по полиморфным вариантам p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) и c.309T>G (*MDM2*) с возрастом верификации диагноза РМЖ, а также оценить их возможный вклад в формирование РМЖ разного гистологического типа и клинко-морфологические характеристики первичного опухолевого узла.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 100 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ, получившие стационарное лечение в Национальном онкологическом центре Бишкека (Кыргызская Республика) в период 2013—2015 гг. Средний возраст пациентов с РМЖ составил $47,6 \pm 10,0$ лет (возрастной интервал — 23,5—74,1 года).

Сбор биологического материала и анкетных данных проводился с соблюдением всех этических норм после подписания опрашиваемыми пациентами формы информированного согласия.

Генотипирование ОНП p.Q399R (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) и c.309T>G (*MDM2*) осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ [7]. Наличие полиморфного варианта p.R194W (*XRCC1*) определялось также методом ПЦР-ПДРФ по схеме, предложенной Demokan S. с соавторами [8].

При сравнении результатов генотипирования в исследуемых группах использовали точный критерий Фишера [9]. Для качественных данных определяли частоты встречаемости в процентах (%). Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности в случае количества сравниваемых столбцов более 2 вводилась дополнительная корректировка р-значения — использовали точный критерий Фишера и метод Монте-Карло.

Количественные клинические и лабораторные данные обрабатывались методами вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), стандартное отклонение. Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность (тест Левена, Levene test) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова) использовали метод дисперсионного анализа — ANOVA (от англ. ANalysis Of VAriance).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) и SPSS v.20.0 (IBM, USA).

Результаты и обсуждение

Связь данных генотипирования с возрастом верификации диагноза РМЖ

Нами была предпринята попытка определить наличие статистически значимых ассоциаций между значениями возраста верификации диагноза РМЖ и результатами генотипирования p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), p.P72R (*TP53*) и c.309T>G (*MDM2*). Возраст верификации диагноза был условно разбит на несколько интервалов: до/после 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет (дополнительно был проведен анализ распределения пациентов по стадиям заболевания в исследуемых группах — статистически значимых различий обнаружено не было).

Проведенный анализ показал, что в отношении ряда полиморфных вариантов имеется связь с повышенным риском развития заболевания в определенном возрастном диапазоне. Так, наличие статистически значимых ($p < 0,05$) ассоциаций было показано для следующих полиморфных вариантов: p.P72R (*TP53*) и p.R194W (*XRCC1*) — табл. 1.

На основании проведенного анализа были сделаны следующие выводы:

1) для 69,0% (29/42) пациентов с генотипом CG и для 59,2% (29/49) пациентов с генотипом GG по ОНП p.P72R (*TP53*) диагноз был поставлен до 50 лет, в то время как 77,8% (7/9) пациентам с генотипом CC — только после 50 лет ($p = 0,041$);

2) для 78,0% (71/91) пациентов с генотипами CG/GG по ОНП p.P72R (*TP53*) диагноз был поставлен до 55 лет, для 55,6% (5/9) пациентам с генотипом CC — после 55 лет ($p = 0,041$);

3) для 68,1% (47/69) пациентов с генотипом CC по ОНП p.R194W (*XRCC1*) диагноз РМЖ был верифицирован в возрасте до 50 лет, в то время как для 58,1% (18/31) пациентов с генотипами CT/TT — после 50 лет ($p = 0,016$);

4) для 44,9% (31/69) пациентов с генотипом CC по ОНП p.R194W (*XRCC1*) диагноз РМЖ был верифицирован в возрасте до 50 лет, в то время как для 77,4% (24/31) пациентов с генотипами CT/TT — после 45 лет ($p = 0,045$);

5) для 68,1% (47/69) пациентов с генотипом CC по ОНП p.R194W (*XRCC1*) диагноз был поставлен до 50 лет, в то время как 57,1% (16/28) пациентам с генотипом CT — только после 50 лет ($p = 0,031$).

Анализ частот распространенности генотипов в заданных пятилетних возрастных диапазонах для полиморфных вариантов p.P72R (*TP53*) и p.R194W (*XRCC1*) приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Таким образом, для пациентов с РМЖ наличие аллеля G (соответственно генотипов CG/GG) по полиморфизму p.P72R (*TP53*) ассоциировано с более ранним возрастом верификации диагноза — до 55 лет, в то

Таблица 1

Сравнение значений возраста верификации диагноза РМЖ в зависимости от данных генотипирования

Ген/поли- морфизм	Генотип	Возраст верификации диагноза РМЖ, до/после						
		30 лет	35 лет	40 лет	45 лет	50 лет	55 лет	60 лет
<i>TP53</i> p.P72R (rs1042522)	CC/CG/GG	1,0	0,736	0,247	0,155	0,041*	0,051	0,535
	GG vs CC/CG	0,614	1,0	0,339	0,839	1,0	0,819	1,0
	CC vs GG/CG	1,0	0,591	0,194	0,151	0,057	0,041	0,294
<i>XRCC1</i> p.Q399R (rs25487)	AA/AG/GG	0,411	1,0	0,734	0,169	0,895	0,327	0,614
	AA vs GG/AG	1,0	1,0	0,647	0,101	0,699	0,187	0,594
	GG vs AA/AG	0,239	1,0	0,796	1,0	1,0	1,0	0,747
<i>XRCC1</i> p.R194W (rs1799782)	CC/CT/TT	0,596	0,237	0,151	0,069	0,031	0,260	0,359
	CC vs TT/CT	0,550	0,098	0,066	0,045	0,016	0,619	0,507
	TT vs CC/CT	1,0	1,0	1,0	1,0	0,562	0,153	0,321
<i>MDM2</i> c.309T>G (rs2279744)	GG/GT/TT	0,779	0,714	0,691	0,107	0,737	0,289	0,505
	GG vs TT/GT	1,0	0,725	1,0	0,470	0,816	1,0	0,725
	TT vs GG/GT	0,511	1,0	0,553	0,052	0,460	0,156	0,271
Примечание. * показаны статистически значимые различия (p-уровень), использован точный критерий Фишера (двух-сторонний)								

время как генотип СС ассоциирован с риском развития РМЖ в более отдаленной перспективе — после 55 лет ($p = 0,041$). Для пациентов с РМЖ наличие аллеля Т (генотипы СТ/ТТ) по полиморфизму p.R194W

(XРСС1) оказалось ассоциировано с возрастом верификации диагноза после 50 лет, наличие генотипа СС чаще отмечалось в возрасте до 50 лет ($p = 0,016$).

Таблица 2

Сравнение значений возраста верификации диагноза РМЖ в зависимости от данных генотипирования p.P72R (TP53)

Возраст верификации диагноза, лет	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		p*
	Генотип СС (n = 9)	Генотипы CG/GG (n = 91)	
≤30 лет	0%	3,3% (3)	1,0
>30 лет	100% (91)	96,7% (88)	
≤35 лет	0%	13,2% (12)	0,591
>35 лет	100% (91)	86,8% (79)	
≤40 лет	0%	24,2% (22)	0,194
>40 лет	100% (91)	75,8% (69)	
≤45 лет	11,1% (1)	40,7% (37)	0,151
>45 лет	88,9% (8)	59,3% (54)	
≤50 лет	22,2% (2)	63,7% (58)	0,057
>50 лет	77,8% (7)	36,3% (33)	
≤55 лет	44,4% (4)	78,0% (71)	0,041
>55 лет	55,6% (5)	22,0% (20)	
≤60 лет	77,8% (7)	89,0% (81)	0,294
>60 лет	22,2% (2)	11,0% (10)	

Примечание. * показаны статистически значимые различия (p-уровень), использован точный критерий Фишера (двусторонний)

Таблица 3

Сравнение значений возраста верификации диагноза РМЖ в зависимости от данных генотипирования p.R194W (XРСС1)

Возраст верификации диагноза, лет	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		p*
	Генотип СС (n = 69)	Генотипы СТ/ТТ (n = 31)	
≤30 лет	4,3% (6)	0%	0,550
>30 лет	95,7% (66)	100% (31)	
≤35 лет	15,9% (11)	3,2% (1)	0,098
>35 лет	84,1% (58)	96,8% (30)	
≤40 лет	27,5% (19)	9,7% (3)	0,066
>40 лет	72,5% (50)	90,3% (28)	
≤45 лет	44,9% (31)	22,6% (7)	0,045
>45 лет	55,1% (38)	77,4% (24)	
≤50 лет	68,1% (47)	41,9% (13)	0,016
>50 лет	31,9% (22)	58,1% (18)	
≤55 лет	76,8% (53)	71,0% (22)	0,619
>55 лет	23,2% (16)	29,0% (9)	
≤60 лет	89,9% (62)	83,9% (26)	0,507
>60 лет	10,1% (7)	16,1% (5)	

Примечание. * показаны статистически значимые различия (p-уровень), использован точный критерий Фишера (двусторонний)

В ряде клинических исследований было доказано, что белки — p53-Arg (кодируемый аллелем G) и p53-Pro (кодируемый аллелем C), — обладают различными функциональными и биохимическими свойствами: например, форма 72Arg p53 значительно эффективнее, чем форма 72Pro, обладает высокой геномной нестабильностью. Установлено, что полиморфизм p.P72R гена *TP53* в значительной степени способствует развитию регионарного метастазирования: при генотипе Arg/Arg РМЖ чаще характеризуется мультицентрическим характером роста, повышенным риском отдаленного метастазирования и плохими показателями общей и безрецидивной выживаемости. В отличие от этого, при генотипе Pro/Pro РМЖ характеризуется низкой частотой лимфогенного метастазирования, уницентрическим ростом опухоли и низкой степенью злокачественности, что означает более благоприятное клиническое течение заболевания [14]. Таким образом, полученные нами результаты относительно ассоциации генотипа p.P72R (*TP53*) с возрастом верификации диагноза РМЖ согласуются с представлениями о патогенезе данного заболевания.

В аналогичном исследовании в отношении полиморфизма p.R72P (*TP53*) были выявлены различия на границе уровня статистической значимости ($p = 0,048$): генотип CC определялся в 2,75 раза чаще среди пациентов с РМЖ в возрасте после 50 лет, чем генотипы CG/GG [15].

Далее была предпринята попытка сравнить абсолютные значения возраста верификации диагноза РМЖ в зависимости от генотипа для полиморфных вариантов: p.P72R (*TP53*), p.Q399R (*XRCC1*), p.R194W (*XRCC1*), c.309T>G (*MDM2*). Для всех ОНП и их комбинаций был использован дисперсионный анализ (ANOVA), полученные результаты суммированы в табл. 4.

Лишь для генотипов по полиморфизму p.R194W (*XRCC1*) была показана статистически значимая ассоциация с возрастом верификации диагноза РМЖ: для пациентов с генотипом CC рассчитанные значения составили $46,12 \pm 10,21$ года, для пациентов с генотипами TT/CT — $50,98 \pm 8,70$ года, $p = 0,024$.

Следующей задачей являлся поиск ассоциаций между возрастом верификации диагноза РМЖ и генетическим профилем пациентов по данным генотипирования по всем четырем ОНП. Рядом авторов в отношении риска развития РМЖ ранее была продемонстрирована зависимость: чем больше патогенетически значимых аллелей (генотипов), имеющих высокую специфичность в отношении данного заболевания, несет пациент, тем риск развития рака у него выше [16]. В свою очередь, при высоком риске развития рака возраст манифестации, в сравнении с общепопуляционным значением, может существенно снизиться.

В анализ были включены все полиморфные варианты, вне зависимости от ранее найденных или отсутствующих ассоциаций. Причина использования дан-

ной стратегии заключалась в том, что при одновременном анализе вклада двух полиморфных вариантов в развитие РМЖ может быть выявлена ранее не вскрытая закономерность, в то время как по отдельности вклад данных ОНП может не иметь решающего значения. Анализ проводился с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA с двумя факторами).

В результате статистически значимых ассоциаций «генотип/возраст верификации РМЖ» выявлено не было.

Связь данных генотипирования с клинико-морфологическими характеристиками опухоли

Источником развития РМЖ являются клетки протокового и долькового эпителия или покровных тканей сосково-ареолярного комплекса. На данный момент принята гистологическая классификация РМЖ (код C50) по МКБ-10 [17].

Наибольшее число опухолей молочной железы представлено инвазивным протоковым раком (55—60%) и инвазивным дольковым раком (20—25%) [18]. Дольковые карциномы характеризуются менее благоприятным прогнозом, склонностью к мультицентрическому росту. Доля карцином *in situ* варьирует в различных регионах в зависимости от качества ранней диагностики [18].

В исследуемой группе пациентов с РМЖ диагноз *инфильтрирующая протоковая карцинома* на основании гистологического исследования был верифицирован приблизительно в половине всех случаев (46,0%), *дольковая карцинома* — в 34,0% случаев, на оставшиеся 20,0% приходятся остальные, менее распространенные, формы РМЖ, такие, как: фибросаркома БДУ, тубулярная аденокарцинома, солидная карцинома, медулярная карцинома и др.

Было проведено сравнение подгрупп пациентов с РМЖ между собой в зависимости от данных генотипирования (для полиморфных вариантов с частотой минорного аллеля $\geq 2,0\%$), а также учитывая гистологический тип опухолевого узла. Анализировали таблицы сопряженности методом χ^2 (двусторонний), при $n \leq 5$ — с использованием точного критерия Фишера. Были выделены три подгруппы в зависимости от гистологического заключения:

- 1) пациенты с инфильтрирующей протоковой карциномой;
- 2) пациенты с дольковой карциномой;
- 3) другие типы.

Ранее рядом авторов в оригинальных исследованиях была показана связь полиморфных вариантов p.Q399R (*XRCC1*) и p.P72R (*TP53*) с гистологическим типом опухоли [19, 20]. Однако как для этих, так и для других полиморфных вариантов, анализируемых в рамках данного исследования, статистически значи-

мых ассоциаций с гистологическим типом опухоли обнаружено не было.

Далее было проведено сравнение сформированных подгрупп пациентов с РМЖ в зависимости от данных генотипирования, а также с учетом значений TNM-классификации.

Анализовали таблицы сопряженности с использованием метода χ^2 (двусторонний), при $p \leq 5$ — точный критерий Фишера.

Были выделены четыре подгруппы в зависимости от размера первичной опухоли — T = [1–4]. Статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Также была проанализирована частота распространения генотипов в зависимости от лимфогенной диссеминации опухолевого процесса. Данный анализ включал в себя две стадии: в первой был проведен поиск ассоциаций с учетом всех возможных вариантов N (0-3), во второй исследуемых групп было всего две — N₀ и N_[1-3]. Статистически значимых ассоциаций также выявлено не было.

По отношению к такому параметру, как M (наличие отдаленных метастазов), статистически значимых ассоциаций с генетическим профилем также выявлено не было.

Таблица 4

Сравнение значений возраста верификации диагноза РМЖ в зависимости от данных генотипирования (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

Ген/поли-морфизм	Генотип	n	Возраст, лет		Знач. F	p (для F)	p* (тест Левена)	p** (критерий согласия Колмогорова)
			Среднее знач.	Стандарт. отклонение				
TP53 p.P72R rs1042522	CC	9	54,27	7,38	2,378	0,098	0,321	0,938
	CG	42	46,40	9,04				0,644
	GG	49	47,46	10,83				0,907
	CC/CG	51	47,79	9,21	0,027	0,870	0,411	0,756
	GG	49	47,46	10,83				0,907
	GG/CG	91	47,07	9,99	3,686	0,058	0,466	0,760
	CC	9	54,27	7,38				0,938
XRCC1 p.Q399R rs25487	AA	7	43,52	7,62	0,878	0,419	0,622	0,982
	AG	61	48,46	10,24				0,897
	GG	32	46,94	9,94				0,849
	GG/AG	93	47,94	10,11	1,277	0,261	0,379	0,817
	AA	7	43,52	7,62				0,982
	AA/AG	68	47,95	10,07	0,222	0,638	0,729	0,857
	GG	32	46,94	9,94				0,849
XRCC1 p.R194W rs1799782	CC	69	46,12	10,21	2,865	0,062	0,516	0,673
	CT	28	50,59	8,63				0,604
	TT	3	54,67	10,43				0,989
	CC/CT	97	47,41	9,95	1,546	0,217	0,918	0,822
	TT	3	54,67	10,43				0,989
	TT/CT	31	50,98	8,70	5,288	0,024	0,320	0,714
	CC	69	46,12	10,21				0,673
MDM2 c.309T>G rs2279744	GG	25	47,36	8,85	1,578	0,212	0,760	0,611
	GT	54	46,45	10,09				0,980
	TT	21	50,97	10,70				0,722
	TT/GT	75	47,72	10,39	0,023	0,879	0,504	0,884
	GG	25	47,36	8,85				0,611
	GG/GT	79	46,74	9,66	3,039	0,084	0,602	0,904
	TT	21	50,97	10,70				0,722

Примечание. * вычисляется статистика Левена (Levene test) для проверки равенства дисперсий групп; ** проверка на нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова, точная двухсторонняя значимость)

*Связь данных генотипирования
со степенью злокачественности опухоли (G)*

Степень дифференцировки опухоли также является морфологической характеристикой заболевания. Выделяют следующие градации этого признака: G1 — высокая степень дифференцировки, G2 — средняя, G3 — низкая степень или недифференцированная опухоль. Более половины пациенток с инвазивным раком имеют II—III степень дифференцировки (G2 и G3). Этот показатель существенно влияет на клиническое поведение и прогноз заболевания.

В группе пациентов с РМЖ высокая степень дифференцировки была показана в 4,0% случаев, средняя — в 88,0%, низкая степень — в 8,0%.

Проведенный статистический анализ не выявил наличие связи генотипов по анализируемым полиморфным вариантам со степенью злокачественности опухоли.

Среди полиморфных вариантов, роль которых в генезе РМЖ анализируется в рамках данного исследования, наличие ассоциации со степенью злокачественности опухоли ранее было показано для ОНП p.P72R (*TP53*) [14, 16]. Было установлено, что при генотипе CC (p.P72R, *TP53*) РМЖ характеризуется низкой степенью злокачественности, что означает более благоприятное клиническое течение заболевания [14].

Список литературы

1. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer. *Mutation Research — Reviews*. 2015 Jan-Mar;763:212-45.
2. Panda PK, Mukhopadhyay S, Das DN, et al. Mechanism of autophagic regulation in carcinogenesis and cancer therapeutics. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Mar;39:43-55.
3. Roberts MR, Shields PG, Ambrosone CB, et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and association with breast cancer risk in the web study. *Carcinogenesis*. 2011 Aug;32(8):1223-30.
4. Travis RC, Reeves GK, Green J, et al. Gene-environment interactions in 7610 women with breast cancer: prospective evidence from the Million Women Study. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2143-51.
5. Абдылдаев ДК. Клиническое руководство по клиническому обследованию молочной железы для медицинских специалистов первичного уровня здравоохранения, принятого Экспертным советом по оценке качества клинических руко-

водств/протоколов. Утверждено Приказом МЗ КО 34348 от 6 сентября 2010 г., Бишкек, 2010.

6. Sanjari Moghaddam A, Nazarzadeh M, Bidel Z, et al. XRCC1 Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17 Spec No.:323-30.
7. Исакова ЖТ, Талайбекова ЭТ, Макиева КБ, и др. Ассоциация полиморфных маркеров Arg399Gln гена *XRCC1*, Arg72Pro гена *TP53* и T309G гена *MDM2* с раком молочной железы у женщин кыргызской популяции. *Российский онкологический журнал*. 2016. Т. 21. № 3. С. 131-135.
8. 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):22-5.
9. Upton GJG, Fisher's exact test // *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*. 1992. P. 395-402;
10. Roberts MR, Shields PG, Ambrosone CB, et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and association with breast cancer risk in the web study. *Carcinogenesis*. 2011. P.1223-1230;
11. Sangrajrang S, Schmezer P, Burkholder I, et al. The XRCC3 Thr241Met polymorphism and breast cancer risk: a case-control study in a Thai population. *Biomarkers*. 2007. P.523-532;
12. Cherdynseva NV, Denisov EV, Litviakov NV, et al. Crosstalk between the FGFR2 and TP53 genes in breast cancer: data from an association study and epistatic interaction analysis. *DNA Cell Biol*. 2012. P.306-316;
13. Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, et al. Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci*. 2011. P.2065-2072;
14. Denisov EV, Cherdynseva NV, Litviakov NV, et al. TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 Jul 15;192(2):93-5.
15. Кипень ВН, Снытков ЕВ, Мельнов СБ. Молекулярно-гистологическая характеристика опухолей молочной железы — вклад генов *HMMR* и *TP53*. Молодежь в науке — 2014. Приложение к журналу «Весті Національної академії наук України». 2014. с.43-46.
16. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug;213(2):161-5.
17. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Edition 2010. 1v — 3 v.
18. Tao Z, Shi A, Lu C, et al. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jun;72(2):333-8.
19. Tommiska J, Eerola H, Heinonen M, et al. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 15;11(14):5098-103.
20. Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the homologous recombination repair genes and breast cancer risk in Polish women. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224(3):201-8.