

Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с наличием вируса папилломы человека 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров в крови у женщин с раком шейки матки

Исакова Ж.Т.¹, Кипень В.Н.², Букуев Н.М.³, Талайбекова Э.Т.¹, Айтбаев К.А.¹, Алдашева Н.М.¹, Тилеков Э.А.³, Шаимбетов Б.О.³, Султангазиева Б.Б.³

1 — Институт молекулярной биологии и медицины
720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, 3

2 — ГНУ «Институт генетики и цитологии» Национальной академии наук Беларуси,
220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27

3 — Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Цель – оценить ассоциацию генов TP53 (rs1042522) и XRCC1 (rs25487, rs1799782) со статусом по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и уровнем онкомаркеров у женщин киргизской национальности с раком шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. Исследование проведено по типу «случай-контроль» и включало 103 женщин с гистологически верифицированным диагнозом РШМ и 102 женщин без онкологической патологии в анамнезе. Генотипирование пациентов осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ. Проведено типирование ВПЧ 16 и 18 типов, в сыворотке крови определены уровни ракового эмбрионального антигена (РЭА) и SCC (squamous cell carcinoma antigen).

Результаты. Генотипы Pro/Pro и Arg/Pro полиморфизма p.Arg72Pro гена TP53 были ассоциированы с наличием у женщин с РШМ ВПЧ 16 типа – ОШ=1,98 (95% ДИ=1,01-3,86, p=0,04), а генотип Pro/Pro полиморфизма p.Arg72Pro гена TP53 – с ВПЧ 18 типа – ОШ=9,15 (95% ДИ=1,78-46,96, p=0,002). Высокие уровни онкомаркеров РЭА и SCC чаще встречаются у пациентов с РШМ, имеющих размер первичного опухолевого узла более 4 см. Патологически высокие уровни РЭА и SCC ассоциированы преимущественно с ВПЧ 16 типа.

Заключение. Наличие аллеля Pro (генотипов Pro/Pro и Pro/Arg) по ОНП p.Arg72Pro (ген TP53) у женщин с РШМ ассоциировано с положительным статусом по высокоонкогенным ВПЧ 16 и 18 типов.

Ключевые слова: ген, TP53, XRCC1, полиморфизм, онкомаркеры, РЭА, SCC, рак шейки матки; киргизская популяция.

Для цитирования: Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Букуев Н.М., Талайбекова Э.Т., Айтбаев К.А., Алдашева Н.М., Тилеков Э.А., Шаимбетов Б.О., Султангазиева Б.Б. Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с наличием вируса папилломы человека 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров в крови у женщин с раком шейки матки. *Медицинская генетика* 2019; 18(7): 26-33.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.26-33

Автор для корреспонденции: Исакова Жайнагуль, e-mail: jainagul@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки Кыргызской Республики (№ гос.регистрации 0005818 от 2 февраля 2017).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2019

Association between polymorphisms in TP53 and XRCC1 genes and the high-risk HPV and tumor markers in women with cervical cancer

Isakova Zh.T.¹, Kipen V.N.², Bykyev N.M.³, Talaipekova E.T.¹, Aitbaev K.A.¹, Aldasheva N.M.¹, Tilekov E.A.³, Shaimbetov B.O.³, Sultangazieva B.B.³

1 — Institute of Molecular Biology and Medicine,
Bishkek, Kyrgyz Republic 3, Togolok Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

2 — The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus
Akademicheskaya st., 27, 220072, Minsk, Republic of Belarus

3 — National Center of Oncology and Hematology,
Bishkek, Kyrgyz Republic 92, Akhunbaeva, Bishkek, 720064, Kyrgyzstan

Aim: Evaluation of the role of TP53 (rs1042522), XRCC1 (rs25487, rs1799782) gene depending on the human papillomavirus (HPV), morphological parameters of the tumor and tumor markers of the blood among women with cervical cancer (CC) in Kyrgyz Republic.

Methods. This was a case-control study of 205 women of Kyrgyz origin with morphologically verified CC (N=103) and 102 women without cancer and chronic diseases. Genotyping was performed by PCR-RFLP method. HPV 16 and 18 types, levels of squamous cell carcinoma (SCC) and carcinoembryonic antigen (CEA) tumor markers were detected.

Results. A relationship has been identified between the genetic and clinical and biochemical parameters: Pro/Pro и Arg/Pro for single-nucleotide polymorphism p.Arg72Pro of the *TP53* gene were associated with HPV 16 type – OR 1,98 (95% CI=[1,01-3,86]), p=0,04; Pro/Pro for p.Arg72Pro of the *TP53* – with HPV 18 type – OR =9,15 (95% CI=[1,78-46,96]), p=0,002. Among patients with tumor size of more than 4 cm are more common high levels of CEA and SCC tumor markers. High levels of CEA and SCC are associated mainly with type 16 HPV.

Conclusions. The results of the present study suggest that the presence of the Pro allele (genotypes Pro/Pro and Pro/Arg) by SNP p.Arg72Pro (*TP53* gene) among women with cervical cancer is associated with a positive status for highly oncogenic HPV 16 and 18 types.

Keywords: gene, *TP53*, *XRCC1*, polymorphism, tumor markers, CEA, SCC, cervical cancer, Kyrgyz population

For citation: Isakova Zh.T., Kipen V.N., Bykyev N.M., Talaibekova E.T., Aitbaev K.A., Aldasheva N.M., Tilekov E.A., Shaimbetov B.O., Sultangazieva B.B. Association between polymorphisms in *TP53* and *XRCC1* genes and the high-risk HPV and tumor markers in women with cervical cancer. *Medical genetics* 2019; 18(7): 26-33. [In Rus].

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.26-33

Corresponding author. Borovikov Artem, e-mail: borovikov33@gmail.com

Funding. The work was carried out with partial financial support of the Ministry of Education and Science of the Kyrgyz Republic (registration number 0005818; February 2, 2017).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 04.07.2019

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — одна из важнейших медико-социальных проблем практически всех стран мира [1]. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез РШМ до сих пор остается во многом неясным. В настоящее время доказана роль аногенитальных вирусов папилломы человека (ВПЧ), особенно 16 и 18 типов, в развитии РШМ [2]. Однако для развития РШМ недостаточно только иметь позитивный статус по ВПЧ высокого онкогенного риска. Для возникновения заболевания необходимо взаимодействие между не изученными до конца генетическими и средовыми факторами, в том числе ВПЧ [3, 4].

К настоящему времени известно более 35 генов, предположительно участвующих в формировании генетической предрасположенности к РШМ [4]. Наибольший интерес представляют кодируемые генами *TP53* и *XRCC1* белки, которые прямо или косвенно участвуют в развитии неопластического процесса [4,5].

Белок p53, кодируемый геном *TP53* (tumor protein p53, NCBI Gene ID 7157), играет ключевую роль в процессе апоптоза, участвуя в избирательной элиминации клеток с поврежденным ядерным геномом [6]. Способность запускать апоптоз — важная составляющая опухолесупрессорной функции p53, который активирует экспрессию генов-супрессоров опухолей *CDKN1A*, *BCL2L4* и *FAS* и подавляет экспрессию гена *BCL2*. Все они участвуют в модуляции апоптоза. Белок p53 — участник многих биохимических путей: транскрипции, репарации, поддержания геномной стабильности, контроля клеточ-

ного цикла и апоптоза. Наиболее значимым и связанным с риском развития РШМ считается полиморфизм p.P72R (rs1042522) [7–9]. Данная замена приводит к трансляции двух разных вариантов белка p53: с аргинином (генотип G/G) или пролином (генотип C/C) в области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность p53. В ряде исследований было доказано, что эти белки — p.Arg72 (кодируемый аллелем G) и p.P72Pro (кодируемый аллелем C), — обладают различными функциональными и биохимическими свойствами. Например, форма p.Arg72 белка p53 значительно эффективнее, чем форма p.Pro72, запускает программированную клеточную смерть [10].

Процесс репарации ДНК зависит и от функционального состояния гена *XRCC1* (X-ray repair cross complementing 1, NCBI Gene ID 7515). Белок, кодируемый геном *XRCC1*, считается интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований (ЭРО). Некоторые полиморфные варианты данного гена, в том числе p.R194W (rs1799782), p.Q399R (rs25487), обуславливают изменение конформации белка *XRCC1*, что снижает его сродство с мультикомпонентным белковым комплексом, участвующим в процессах репарации и уменьшает, тем самым, активность координаторов ЭРО и скорость сборки всего комплекса. Некоторыми авторами показано, что определенные полиморфные варианты гена *XRCC1* влияют на индивидуальный риск развития злокачественных новообразований, в том числе и РШМ [5,11].

Выявление взаимосвязей в системе «генотип / внешняя среда» важно для понимания механизмов развития РШМ, а также для ранней диагностики и выбора наиболее оптимальной индивидуальной противоопухолевой терапии пациентов с онкологическим заболеванием с учетом их генетического профиля по риск-ассоциированным полиморфным вариантам.

Цель работы оценить ассоциацию генов *TP53* (rs1042522) и *XRCC1* (rs25487, rs1799782) со статусом по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и уровнем онкомаркеров у женщин киргизской национальности с раком шейки матки (РШМ).

Материалы и методы

В исследовании по типу «случай/контроль» приняли участие 205 человек. Основная группа – 103 пациента с гистологически верифицированным диагнозом РШМ, – в период 2014–2016 гг. находилась на стационарном лечении в отделении гинекологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

В группу сравнения вошли 102 условно здоровые женщины, которые на момент забора крови не имели онкологической патологии в анамнезе и не состояли в родстве с пациентами из основной группы.

Исследуемые группы состояли из женщин киргизской национальности, постоянно проживающих на территории Кыргызской Республики. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. План исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ Молекулярной биологии и медицины г. Бишкек Кыргызской Республики (протокол №3 от 3.01.2014).

Всем пациентам были проведены общеклинические, гинекологические, цитоморфологические и лабораторные исследования, рекомендованные клиническим руководством по ведению пациентов с РШМ, утвержденным Министерством здравоохранения Кыргызской Республики.

Выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в клетках эпителия цервикального канала проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с набором реагентов «Ампли-Сенс ВПЧ 16/18-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия).

Уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) и SCC (squamous cell carcinoma antigen – плоскоклеточный рак) в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрокапсулах (СМИА) набором фирмы Abbott (США).

Для проведения молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови. ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование пациентов по однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) р.Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53*, р.Arg399Gln (rs25487) и Arg194Trp (rs1799782) гена *XRCC1* проводили методом ПЦР-ПДРФ анализа. Протокол генетических исследований полиморфных вариантов р.Arg72Pro (ген *TP53*) и р.Arg399Gln (ген *XRCC1*) подробно описан в нашей предыдущей статье [12], Arg194Trp (ген *XRCC1*) – в [13].

Статистический анализ

Определены частоты носительства аллелей и генотипов в основной группе (пациенты с РШМ) и группе сравнения, и проведено сравнение распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (Hardy Weinberg equilibrium, HWE).

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ^2 . Уровень статистической значимости p при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе моделирования в пакете SPSS v.20.0. Использовали точный критерий Фишера, основанный на пермутации (permutation) – уровень p вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей. Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился путём вычисления показателя отношения шансов (ОШ) для аллелей каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% ДИ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS v.20.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждение

В исследованной группе с РШМ (N=103) было 4 женщины моложе 29 лет (3,8%), в возрасте 30–39 лет – 20 человек (19,4%), 40–49 лет – 35 человек (34%), 50–59 лет – 34 человека (33%) и в возрасте старше 60 лет – 10 человек (9,7%). Таким образом, наибольшее количество женщин с РШМ (67%) приходилось на возрастную группу от 40 до 59 лет.

По стадиям заболевания РШМ женщины распределились следующим образом: I стадия выявлена у 3 больных (2,9%), II-я – у 35 (34%), III-я – у 62 (60,2%) и IV-я – у 3 (2,9%). Таким образом, большинство случаев РШМ (60,2%) было обнаружено на более поздней, III стадии заболевания.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала плоскоклеточный рак встретил-

ся у 97,1% (100/103) женщин, аденокарцинома – у 2,9% (3/103).

ВПЧ 16 или 18 был выявлен у 70,9% (73/103) женщин с РШМ, при этом у 51,5% (53/103) пациентов обнаружен ВПЧ обоих типов.

Распределение генотипов полиморфных вариантов р.Arg72Pro (ген *TP53*), р.Arg399Gln и р.Arg194Trp (ген *XRCC1*) у женщин с РШМ и в группе сравнения соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,019$; $p=0,88$ в группе с РШМ и $\chi^2=2,80$; $p=0,093$ в группе сравнения).

Сравнительный анализ полученных данных показал отсутствие значимых различий в распределении ча-

стот генотипов и аллелей по исследованным полиморфизмам между группами с РШМ и сравнения (табл. 1).

Учитывая ключевую роль ВПЧ в развитии РШМ, пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия и/или отсутствия ВПЧ 16/18 типов с учетом результатов генотипирования. При этом статистически значимые различия были выявлены для полиморфизма р.Arg72Pro (ген *TP53*) (табл. 2).

Детальный анализ выявил статистически значимую ассоциацию генотипа С/С полиморфизма р.Arg72Pro гена *TP53* со статусом по ВПЧ 18 типа, для ВПЧ 16 типа была отмечена статистически значимая ассоциация с аллелем С (табл. 3).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов р.Arg72Pro (ген *TP53*), р.Arg399Gln и р.Arg194Trp (ген *XRCC1*) в исследуемых группах.

Ген/полиморфизм (rs)	Генотип/аллель	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		P
		Основная группа, n=103	Группа сравнения, n=102	
<i>TP53</i> р.Arg72Pro (rs1042522)	CC	8,7% (9)	12,7% (13)	0,558
	CG	33,0% (34)	35,3% (36)	
	GG	58,3% (60)	52,0% (53)	
	CC/CG	41,7% (43)	48,0% (49)	0,401
	GG	58,3% (60)	52,0% (53)	
	GG/CG	91,3% (94)	87,3% (89)	0,377
	CC	8,7% (9)	12,7% (13)	
	аллель С	25,2%	30,4%	0,241
	аллель G	74,8%	69,6%	
<i>XRCC1</i> р.Arg399Gln (rs25487)	AA	9,7% (10)	11,8% (12)	0,773
	AG	37,9% (39)	33,3% (34)	
	GG	52,4% (54)	54,9% (56)	
	GG/AG	90,3% (93)	88,2% (90)	0,659
	AA	9,7% (10)	11,8% (12)	
	AA/AG	47,6% (49)	45,1% (46)	0,780
	GG	52,4% (54)	54,9% (56)	
	аллель А	28,6%	28,4%	0,962
	аллель G	71,4%	71,6%	
<i>XRCC1</i> р.Arg194Trp (rs1799782)	TT	2,9% (3)	4,9% (5)	0,770
	CT	33,0% (34)	33,3% (34)	
	CC	64,1% (66)	61,8% (63)	
	TT/CT	35,9% (37)	38,2% (39)	0,773
	CC	64,1% (66)	61,8% (63)	
	CC/CT	97,1% (100)	95,1% (97)	0,498
	TT	2,9% (3)	4,9% (5)	
	аллель Т	19,4%	21,6%	0,590
	аллель С	80,6%	78,4%	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистически значимых ассоциаций ОНП р.Arg399Gln и р.Arg194Trp (ген *XRCC1*) со статусом ВПЧ по 16/18 типам выявлено не было.

К особенностям метаболизма раковых клеток относят продуцирование ими специфических веществ, называемыми онкомаркерами. РЭА и SCC являются неспецифическими онкомаркерами, уровень которых

повышается при многих злокачественных заболеваниях, в том числе и при РШМ.

В данной работе была изучена взаимосвязь размера опухоли с онкомаркерами РЭА и SCC. Пациенты в зависимости от размера опухоли были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, размер опухоли у которых был ≤ 4 см (размер группы состав-

Таблица 2

Распределение генотипов р.Arg72Pro (ген *TP53*) среди пациентов с РШМ (n=103) в зависимости от статуса по ВПЧ

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 16/18 типов (n=103)			P
	нет ни ВПЧ 16, ни ВПЧ 18	Имеется или ВПЧ 16, или ВПЧ 18	имеется и ВПЧ 16 и ВПЧ 18	
CC (9)	3,33% (1)	3,77% (2)	30,0% (6)	0,023
CG (34)	33,33% (10)	33,96% (18)	30,0% (6)	
GG (60)	63,34% (19)	62,27% (33)	40,0% (8)	
GG/CG (94)	96,67% (29)	96,23% (51)	70,0% (14)	0,003
CC (9)	3,33% (1)	3,77% (2)	30,0% (6)	0,191
CC/CG (43)	36,67% (11)	37,73% (20)	60,0% (12)	
GG (60)	63,33% (19)	62,27% (33)	40,0% (8)	

Таблица 3

Распределение генотипов р.Arg72Pro (ген *TP53*) среди пациентов с РШМ (n=103) в зависимости от статуса по ВПЧ 16/18 типов

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 18 типа (n=103)		P
	отрицательный	положительный	
CC (9)	2,86% (2)	21,21% (7)	0,009
CG (34)	37,14% (26)	24,24% (8)	
GG (60)	60,00% (42)	54,55% (18)	
GG/CG (94)	97,14% (68)	78,79% (26)	0,005
CC (9)	2,86% (2)	21,21% (7)	0,671
CC/CG (43)	40,00% (28)	45,45% (15)	
GG (60)	60,00% (42)	54,55% (18)	
Аллель С	21,4%	33,3%	0,070
Аллель G	78,6%	66,7%	
TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 16 типа (n=103)		P
	отрицательный	положительный	
CC (9)	4,55% (2)	11,86% (7)	0,193
CG (34)	27,27% (12)	37,29% (22)	
GG (60)	68,18% (30)	50,85% (30)	
GG/CG (94)	95,45% (42)	88,14% (52)	0,294
CC (9)	4,55% (2)	11,86% (7)	0,106
CC/CG (43)	31,82% (14)	49,15% (29)	
GG (60)	68,18% (30)	50,85% (30)	
Аллель С	18,2%	30,5%	0,040
Аллель G	81,8%	69,5%	

вил 31,1% от объема всей выборки пациентов с РШМ), вторую группу составили пациенты, у которых размер первичного опухолевого узла превышал 4 см (размер группы – 68,9% всех пациентов с РШМ). Как показано в **табл. 4**, между размером опухоли и уровнями синтеза РЭА и SCC имеется взаимосвязь.

Случаи патологически высоких уровней онкомаркеров РЭА и SCC среди пациентов с РШМ, имеющих размер первичного опухолевого узла более 4 см, отмечались в 2,8 раза чаще, чем среди пациентов с размером опухоли менее 4 см. В то же время нормальные уровни онкомаркеров РЭА и SCC отмечены у 50,0% всех пациентов с размером первичного опухолевого узла менее 4 см.

Наличие двух типов ВПЧ (16 и 18) показано в 70% всех случаев РШМ, при этом тип 16 обнаруживают в 41–54% случаев РШМ [14]. При изучении связи носительства ВПЧ 16 и 18 типов с высокими уровнями онкомаркеров в крови женщин с РШМ было выявлено, что с патологически высокими уровнями РЭА и SCC

ассоциирован преимущественно ВПЧ 16 типа (**табл. 5**).

Среди пациентов с РШМ и наличием ВПЧ 16 типа патологический уровень РЭА был отмечен в 77,78% (21/27) случаев, SCC – в 68,33% (41/60) случаев. В то же время среди пациентов с РШМ и позитивным статусом по ВПЧ 18 типа патологический уровень онкомаркера РЭА был выявлен в 48,15% (13/27) случаев.

Таким образом, между проанализированными в рамках данного исследования параметрами – полиморфизм р.Arg72Pro (ген *TP53*) и статус по ВПЧ 16/18 типов, – прослеживается взаимосвязь. В частности, нами показано, что среди пациентов с РШМ при наличии генотипа Pro/Pro по полиморфизму р.Arg72Pro (ген *TP53*) имеется высокая вероятность обнаружения ВПЧ 18 типа в сравнении с альтернативными генотипами Arg/Pro и Arg/Arg – ОШ=9,15 (95% ДИ=[1,78-46,96]), $p=0,002$. Отрицательный статус по ВПЧ 18 типа среди пациентов с РШМ с генотипами Arg/Pro и Arg/Arg был отмечен в 72,34% (68/94) случаев.

Таблица 4

Оценка взаимосвязи размера опухоли с онкомаркерами РЭА и SCC

	Размер опухоли (n=103)		p
	< 4 см	≥ 4 см	
SCC-норма, РЭА-норма	50,0% (16)	21,13% (15)	0,010
либо SCC-патология, либо РЭА-патология	43,75% (14)	61,30% (43)	
SCC-патология, РЭА-патология	6,25% (2)	17,57% (13)	

Таблица 5

Оценка взаимосвязи статуса по онкомаркерам РЭА и SCC в зависимости от статуса по ВПЧ 16/18 типов

Статус по ВПЧ 16 типа	Статус по РЭА		p
	норма	патология	
положительный	50,00% (38/76)	77,78% (21/27)	0,014
отрицательный	50,00% (38/76)	22,22% (6/27)	
Статус по ВПЧ 16 типа	Статус по SCC		p
	норма	патология	
положительный	41,86% (18/43)	68,33% (41/60)	0,009
отрицательный	58,14% (25/43)	31,67% (19/60)	
Статус по ВПЧ 18 типа	Статус по РЭА		p
	норма	патология	
положительный	26,32% (20/76)	48,15% (13/27)	0,037
отрицательный	73,68% (56/76)	51,85% (14/27)	
Статус по ВПЧ 18 типа	Статус по SCC		p
	норма	патология	
положительный	32,56% (14/43)	31,67% (19/60)	1,0
отрицательный	67,44% (29/43)	68,33% (41/60)	

Схожая тенденция имела место и у пациентов с РШМ в отношении статуса по ВПЧ 16 типа: позитивный статус был отмечен в 67,44% (29/43) случаев при наличии генотипов Pro/Pro и Arg/Pro. Рассчитанные значения вероятности наличия позитивного статуса по ВПЧ 16 типа в данном случае – ОШ=1,98 (95% ДИ=[1,01-3,86]), $p=0,04$. Таким образом, наличие аллеля Pro ассоциировано с повышенной вероятностью обнаружения ВПЧ 16 типа.

Дополнительно было выявлено, что у пациентов с РШМ статус по РЭА (норма/патология) был ассоциирован со статусом по ВПЧ 16 и 18 типов (положительный/отрицательный), а статус по SCC – со статусом по ВПЧ 18 типа. При патологическом уровне РЭА положительный статус по ВПЧ 16 типа был отмечен в 77,78% (21/27) случаев, при нормальном уровне РЭА ВПЧ 16 типа наблюдался в 50% случаев; ОШ=3,50 (95% ДИ=[1,27-9,64]), $p=0,014$. Также при положительном статусе по ВПЧ 18 типа патологический уровень РЭА встречался статистически значимо чаще – ОШ=2,60 (95% ДИ=[1,05-6,47]), $p=0,037$.

Патологический уровень SCC статистически значимо чаще встречался у пациентов с РШМ и положительным статусом по ВПЧ 16 типа: повышенный уровень SCC выявлен в 68,33% (41/60) случаев, $p=0,009$. Рассчитанное значение ОШ=2,99 (95% ДИ=[1,33-6,77]), $p=0,009$.

Таким образом, в данной работе нами выявлена взаимосвязь между проанализированными генетическими и клинико-биохимическими показателями, а именно: полиморфизмом р.Arg72Pro (ген *TP53*) и статусом по ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы), а также ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы) и уровнями онкомаркеров РЭА и SCC. Статистически значимых различий не было выявлено при сравнении формы роста опухоли (эндофитная, экзофитная и смешанная), размера опухоли (< 4 см или \geq 4 см), степени злокачественности опухоли (G1-G3) в зависимости от генотипа по ОНП р.Arg72Pro (ген *TP53*). Степень злокачественности опухоли также оказалась не связана с показателями SCC и РЭА.

Полученные нами результаты имеют ряд ограничений, что обусловлено некоторыми причинами. В частности, данные по уровню РЭА и SCC, а также статусу по ВПЧ 16 и 18 типов приведены по состоянию до начала клинических (хирургических, лекарственных) манипуляций у пациентов с РШМ. Отсутствие соответствующих данных после проведенного лечения не позволяет проследить динамику изменения исследованных параметров. Однако логика исследования позволяет предположить следующую цепь событий: 1) при наличии аллеля Pro (генотипов Pro/Pro и Pro/Arg) по полиморфизму р.Arg72Pro

(ген *TP53*) имеется повышенная вероятность наличия положительного статуса по высокоонкогенным ВПЧ 16 и 18 типов; 2) у пациентов с РШМ, имеющих ВПЧ 16 и 18 типов, выявлены патологические (выше нормы) уровни онкомаркеров SCC и РЭА.

Дополнительно необходимо отметить, что выявленные нами ассоциации ВПЧ 16 и 18 типов с высокими уровнями онкомаркеров РЭА и SCC нуждаются в верификации на больших по численности выборках в различных популяционных группах.

Список литературы

1. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO, 2015. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.
2. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? J Pathol. 2014;234:431e5.
3. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World // Summary Report. 2016-02-25.
4. Kim J.W., Roh J.W., Park N.H., et al. Polymorphism of TP53 codon 72 and the risk of cervical cancer among Korean women. Am J Obstet Gynecol. 2001 Jan;184(2):55-8.
5. Roszak A., Lianeri M., Jagodzinski P.P. Involvement of the *XRCC1* Arg399Gln gene polymorphism in the development of cervical carcinoma. Int J Biol Markers. 2011;26(4):216-20.
6. Vazquez A., Bond E.E., Levine A.J. et al. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(12):979-87. doi: 10.1038/nrd2656
7. Hu X., Zhang Z., Ma D., et al. *TP53*, *MDM2*, *NQO1*, and susceptibility to cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(3):755-61.
8. Chansaenroj J., Theamboonlers A., Junyangdikul P., et al. Polymorphisms in *TP53* (rs1042522), *p16* (rs11515 and rs3088440) and *NQO1* (rs1800566) genes in Thai cervical cancer patients with HPV 16 infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(1):341-6.
9. Ojeda J.M., Ampuero S., Rojas P., et al. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer. Biol Res. 2003;36(2):279-83.
10. van Heemst D., Mooijaart S.P., Beekman M., et al. Variation in the human *TP53* gene affects old age survival and cancer mortality. Exp Gerontol. 2005 Jan-Feb;40(1-2):11-5.
11. Fan X.M., Li K.X., Niu S.H., et al. Relationship of *XRCC1* polymorphism with the risks and clinicopathological factors of cervical cancer. 2013;93(43):3454-6.
12. Isakova J., Talaibekova .E, Aldasheva N., et al. The association of polymorphic markers Arg399Gln of *XRCC1* gene, Arg72Pro of *TP53* gene and T309G of *MDM2* gene with breast cancer in Kyrgyz females. BMC Cancer. 2017 Nov 13;17(1):758.
13. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Семетей Кызы Айгул, и др. Молекулярно-гистологическая характеристика опухолей молочной железы у женщин из кыргызской популяции – вклад генов *TP53*, *XRCC1* и *MDM2*. Медицинская генетика 2017; 16(6): 36-42.
14. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology. 2005; 32(1): 16-24.

References

1. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO, 2015. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.

2. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014;234:431e5.
3. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World // Summary Report. 2016-02-25.
4. Kim J.W., Roh J.W., Park N.H., et al. Polymorphism of *TP53* codon 72 and the risk of cervical cancer among Korean women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;184(2):55-8.
5. Roszak A., Lianeri M., Jagodzinski P.P. Involvement of the *XRCC1* Arg399Gln gene polymorphism in the development of cervical carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2011;26(4):216-20.
6. Vazquez A., Bond E.E., Levine A.J. et al. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(12):979-87. doi: 10.1038/nrd2656
7. Hu X., Zhang Z., Ma D. et al. *TP53*, *MDM2*, *NQO1*, and susceptibility to cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(3):755-61.
8. Chansaenroj J., Theamboonlers A., Junyangdikul P., et al. Polymorphisms in *TP53* (rs1042522), *p16* (rs11515 and rs3088440) and *NQO1* (rs1800566) genes in Thai cervical cancer patients with HPV 16 infection. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(1):341-6.
9. Ojeda J.M., Ampuero S., Rojas P., et al. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer. *Biol Res.* 2003;36(2):279-83.
10. van Heemst D., Mooijaart S.P., Beekman M., et al. Variation in the human *TP53* gene affects old age survival and cancer mortality. *Exp Gerontol.* 2005 Jan-Feb;40(1-2):11-5.
11. Fan X.M., Li K.X., Niu S.H., et al. Relationship of *XRCC1* polymorphism with the risks and clinicopathological factors of cervical cancer. 2013;93(43):3454-6.
12. Isakova J., Talaibekova E., Aldasheva N, et al. The association of polymorphic markers Arg399Gln of *XRCC1* gene, Arg72Pro of *TP53* gene and T309G of *MDM2* gene with breast cancer in Kyrgyz females. *BMC Cancer.* 2017 Nov 13;17(1):758.
13. Isakova Z.T., Kipen V.N., Semetei K.A., Talaibekova E.T., Makimbetov E.K., Aldasheva N.M. Molekulyarno-gistologicheskaya kharakteristika opukholey molochnoy zhelezy u zhenshchin iz kyrgyzskoy populyatsii – vklad genov *TP53*, *XRCC1* i *MDM2* [Molecular histological characteristics of breast tumors for women from the Kyrgyz population - the contribution of the genes *TP53*, *XRCC1* and *MDM2*]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2017;16(6):36-42. (In Russ.)
14. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology.* 2005; 32(1): 16-24.