

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.К. АХУНБАЕВА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ**

Диссертационный совет Д 14.19.604

На правах рукописи
УДК: 618.19 – 006.6 (575.2) (043.3)

Семетей кызы Айгул

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ XRCC1, PALB2, HMMR, TNF ПРИ
РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

14.01.12. – онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2021

Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина.

Научный руководитель:

Макимбетов Эмил Кожошевич -
доктор медицинских наук, профессор
кафедры онкологии и лучевой терапии
Кыргызско-Российского Славянского
Университета им. Б. Н. Ельцина

Официальные оппоненты:

Сатылганов Ишенбек Жусуевич -
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической
анатомии Кыргызской
Государственной Медицинской
Академии им. И.К. Ахунбаева

Паизова Зарипа Мамазакировна -
кандидат медицинских наук,
заместитель директора по лечебной
работе Ошского межобластного
онкологического центра

Ведущая организация:

Казахский Научно-Исследовательский
Институт Онкологии и Радиологии
(г. Алматы, проспект Абая, 91,
e-mail: kazior@onco.kz)

Защита состоится «03» марта 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.19.604 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И. К. Ахунбаева и Национальном центре онкологии и гематологии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92, 2 этаж, малый конференц зал, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации: <https://vc1.vak.kg/b/141-o08-3rm-y3z>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92) и Национального центра онкологии и гематологии МЗ КР (720010, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92а) и на сайте www.nco.kg

Автореферат разослан «31» января 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Тургунбаев У. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млн. новых случаев рака молочной железы (РМЖ). В Кыргызстане за 2020 год было выявлено 5377 новых случаев злокачественных новообразований, или 81,7 на 100000 населения. При этом заболеваемость РМЖ по данным Национального Центра Онкологии и Гематологии за 2020 год составила 18,5 на 100000 населения. Уже не первый год рак молочной железы держится на первом месте в структуре женской онкологической заболеваемости в Кыргызстане.

Такая неуклонно растущая тенденция развития РМЖ в Кыргызстане ведет к необходимости поиска новых методов ранней диагностики этого заболевания. В силу крайней гетерогенности этой опухоли, существующие на сегодняшний день методы лабораторной и инструментальной диагностики, оказываются не вполне эффективными для раннего выявления РМЖ. Многообещающим направлением в диагностике и лечении на сегодняшний день является изучение молекулярно-генетических особенностей этого заболевания. Считается, что именно молекулярно-генетические характеристики определяют индивидуальную картину, так называемый «портрет» опухоли (Лаптиеv С.А. и др., 2017).

В настоящее время во всем мире методы молекулярной биологии все больше внедряются в клиническую онкологию, и используются на всех этапах онкологической помощи, т.е. профилактике, диагностике, лечении и мониторинге пациентов. Наиболее заметные успехи отмечаются в развитии методов выявления групп онкологического риска, поиске диагностических и прогностических маркеров новообразований, разработке патогенетически обоснованных подходов к химиотерапии т.е. персонализированной терапии, а также развитию генотерапии рака (Имянитов Е.Н., 2004). Молекулярно-генетическое тестирование постепенно включается в скрининговые программы по профилактике РМЖ, а в некоторых странах уже является рутинной практикой (NCCN clinical practice guidelines, 2009).

РМЖ - чрезвычайно гетерогенная опухоль, различающаяся по своим морфологическим, биологическим и генетическим свойствам. В 5-10% злокачественных опухолей молочной железы определяются мутации в генах-супрессорах опухолевого роста, таких как BRCA1 и BRCA2, Palb2, TP53, XRCC1 (Клинические рекомендации ESMO, 2010). При наличии мутаций в этих генах, происходит нарушение процесса репарации ДНК, что является ведущей движущей силой канцерогенеза. Так, мутации в гене Palb2 (англ.- partner and localizer for BRCA2) приводят к нарушению нормального клеточного ответа, а именно процесса гомологической рекомбинации ДНК, и восстановление поврежденной ДНК происходит по генетически ошибочному пути – пути негомологической рекомбинации. Данный путь подвержен ошибкам и повышает риск неопластической трансформации клетки (Wu S. et al., 2020). Ген XRCC1 (англ.-X-ray cross complementing 1 gene) также является ключевым компонентом системы репарации ДНК. Белок, продуцируемый геном XRCC1, ответственен за процесс эксцизионной репарации оснований (Li Q et al., 2018). Ген HMMR кодирует гиалурон опосредованный рецептор подвижности (RHAMM, англ. –

receptor for hyaluronan-mediated motility), который контролирует клеточный рост и деление. Повышение экспрессии HMMR в отдельных популяциях ассоциировано с высокой пролиферативной активностью опухоли и неблагоприятным прогнозом (He Z. et al., 2020). В связи с этим, он может рассматриваться как клинически значимый прогностический и диагностический маркер (Zhou Q. et al., 2021). Фактор некроза опухоли (TNF- α , англ.-tumor necrosis factor- α) является цитокином, участвующим в процессе апоптоза. Некоторые полиморфизмы этого гена ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы в отдельных популяциях. В частности, полиморфизм TNF- α -308G>A значительно повышает риск развития РМЖ в кавказской и азиатской популяциях (Farbod M. et al., 2019).

В настоящее время известно более 30 генов, связанных с развитием РМЖ. В Кыргызстане уже идентифицированы некоторые из них, а именно аллель 399Gln и гетерозиготный генотип Arg399Gln гена XRCC1, а также комбинации гетерозиготных генотипов Arg399Gln/Arg72Pro генов XRCC1/TP53, Arg399Gln/T309G генов XRCC1/MDM2 и Arg399Gln/Arg72Pro/T309G генов XRCC1/TP53/MDM2 (Исакова Ж.Т., Макиева К.Б., 2016). Однако, для составления полного молекулярно-генетического «портрета» опухоли, необходимо дальнейшее изучение всего спектра генов, связанных с развитием РМЖ в Кыргызстане.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Тема инициативная.

Цель исследования: изучить роль полиморфизмов p.Arg194Trp гена XRCC1, p.38444T>G гена Palb2, p.Val353Ala гена HMMR, p.aG308A гена TNF в возникновении рака молочной железы в кыргызской популяции.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов p.Arg194Trp гена XRCC1, p.38444T>G гена Palb2, p.Val353Ala гена HMMR, p.aG308A гена TNF у больных раком молочной железы кыргызской этнической группы.
2. Изучить связь между распределением генотипов и некоторыми клиническими и морфологическими факторами прогноза, а именно, возрастом верификации рака молочной железы, менопаузой, индексом массы тела, гистологической структурой, степенью дифференцировки опухоли, первичным размером опухоли, стадией заболевания.
3. Определить генотипы, влияющие на риск развития рака молочной железы в кыргызской популяции.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNF α) в генезе рака молочной железы. Охарактеризована связь исследуемых полиморфизмов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

2. Определено влияние обозначенных генотипов на развитие рака молочной железы в кыргызской этнической группе, что может быть впоследствии использовано для профилактики и ранней диагностики заболевания.

Практическая значимость полученных результатов: Полученные результаты исследования могут стать основанием для включения молекулярно-генетического метода исследования в комплексную диагностику рака молочной железы в Кыргызской Республике. Метод поможет выявлять группы высокого онкологического риска, проводить профилактические мероприятия в этих группах и, таким образом, существенно снижать заболеваемость.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и используются на кафедре онкологии и лучевой терапии КРСУ им. Б. Н. Ельцина и на кафедре специальных хирургических дисциплин Международной Высшей Школы Медицины.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Существуют достоверные различия в распределении генотипов полиморфизмов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNFa) у больных раком молочной железы и здоровых женщин без онкологической патологии.
2. Существуют особенности в частоте встречаемости генотипов в зависимости от некоторых клинико-морфологических факторов прогноза, таких как возраст развития рака молочной железы, менопаузальный статус, индекс массы тела, первичный размер опухоли.
3. Определенные генотипы полиморфизмов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNFa) являются факторами риска или защитными факторами в развитии рака молочной железы в кыргызской популяции.

Личный вклад соискателя. Включает сбор и обработку данных, включающих истории болезни, амбулаторные карты, сбор венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований. Статистическая обработка и анализ полученных данных, публикация научных статей и написание диссертации проведены лично автором.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты диссертационной работы были доложены на республиканской научной конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в 21 веке» (Бишкек, 2018г.), на съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Сочи, 2018г.), на международной конференции, посвященной раку молочной железы (Сан-Антонио, 2018г.), на международной конференции по профилактике, диагностике и лечению раннего рака молочной железы «16th St. Gallen International Breast Cancer Conference» (Австрия, 2019г.), на конференции европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2020г. А также на заседании кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина (Бишкек, 2021г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По результатам научного исследования опубликовано 9 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК КР.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на русском языке на 106 страницах шрифтом Times New Roman (размер шрифта 14, интервал 1,5) и состоит из введения, 5 глав: обзора литературы, методологии и методов исследования, трех глав – результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 122 источника, из которых 24 на русском и 98 на иностранном языках. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлена актуальность темы диссертации, ее цель и задачи, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации «Обзор литературы» состоит из двух подглав, в которых представлен обзор современных данных об этиологии, классификации и генетическом разнообразии рака молочной железы, а также характеристика основных полиморфизмов генов при раке молочной железы. Обзор литературных данных был проведен с использованием базы Pubmed, Medscape и включает в основном литературные источники последних 10 лет.

Во второй главе представлена характеристика объекта и предмета исследования, а также основных методов исследования.

Объект исследования: исследование проведено по типу случай-контроль и включает 201 женщину кыргызской национальности, из которых 99 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы, получавших стационарное лечение в НЦОГ и Кафмедцентре (основная группа), и 102 женщины без онкологической патологии в индивидуальном анамнезе (группа сравнения). Средний возраст больных в исследуемой группе составил $48 \pm 9,8$ лет, в контрольной группе - $45,8 \pm 8,7$ лет.

Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, менопауза, индекс массы тела), морфологические характеристики (гистологическая структура опухоли, степень дифференцировки, первичный размер опухоли), молекулярно-генетические характеристики (генотипы полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF).

Основные клиничко-морфологические данные пациентов, включающие возраст, наследственный анамнез, менопаузальный статус, индекс массы тела, гистологическая структура, степень дифференцировки опухоли и стадия заболевания, представлены в таблице 3. Распределение по стадиям заболевания проводилось согласно классификации Американского объединенного комитета по раку - AJCC (American Joint Commmittee on Cancer, 2018) (табл.1).

Таблица 1 - Общая клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов с РМЖ

Показатель	Количество пациентов (n=99)
Возраст (лет) (среднее, мин., макс.)	48 (24-74)
Отягощенная наследственность (анамнез) (n, %)	64 (62,7%).
Менопауза (анамнез) (n, %)	33 (32%)
Индекс массы тела (среднее, мин., макс.)	26 (25,1- 27,1)
Гистологический подтип (n, %)	
- Протоковый инфильтрирующий	57 (57,6%)
- Дольковый инфильтрирующий	35 (35,3%)
- Другие подтипы	7 (7,07%)
Степень дифференцировки (n, %)	
- G1	1 (1%)
- G2	87 (88%)
- G3	4 (4%)
- Gx	7 (7%)
Стадия (n, %)	
T1N0Mo	1 (1%)
T2NoMo	48 (48,4%)
T2N1Mo	20 (20,2%)
T3NoMo	4 (4,04%)
T2N2Mo	7 (7,07%)
T3N1Mo	6 (6,06%)
T3N2Mo	2 (2,06%)
T4N2Mo	4 (4,04%)
T4N3Mo	4 (4,04%)
T3N3M1	1 (1%)
T2NoM1	1 (1%)
T4N2M1	1 (1%)

Методы исследования.

Исследование полиморфизмов генов проводили в лаборатории молекулярной диагностики под руководством д.м.н. Исаковой Ж.Т в НИИ Молекулярной биологии и медицины при Национальном Центре Кардиологии и Терапии им. акад. Миррахимова. Для проведения молекулярно-генетических исследований была использована венозная кровь (5мл). ДНК выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Идентификацию генотипа в полиморфных локусах TNF α (rs1800629) HMMR (rs299290), PALB2 (rs45516100), XRCC1 (rs1799782) проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Краткая характеристика

исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Краткая характеристика исследованных однонуклеотидных последовательностей

Ген	Хромосома	Локализация в гене	ОНП	Аминокислотная замена
TNF α	6p21.1-21.3	промотор	rs1800629 (g.4682G>A) ¹	-
HMMR	5q34	экзон 11	rs299290	p.Val353Ala
PALB2	16p12.2	экзон 12	rs45516100 (g.38444T>G) ³	p.Thr1100
XRCC1	19q13.2	экзон 6	rs1799782	p.Arg194Trp

Информация о последовательностях олигонуклеотидов для анализируемых ОНП, а также об используемой эндонуклеазе рестрикции представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Структура праймеров для амплификации фрагментов полиморфных локусов TNF α , HMMR, Palb2, XRCC1

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотида 5'>3'	Эндонуклеаза рестрикции
g.4682G>A (TNF α)	F: 5'-GGAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R: 5'-CTGTCTCGGTTTCTTCTCCATGGCG-3'	NcoI
p.Val353Ala (HMMR)	F: 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R: 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	MseI
g.38444T>G (PALB2)	F: 5'-TGTCCCACCCATAGAGTAGCA-3' R: 5'-CTCAACAGTTCCTAGACGGCA-3'	HinfI
p.Arg194trp (XRCC1)	F: 5'-GCCCCGtCCCAGGtA-3' R: 5'-AGCCCCAAGACCCtttCACt-3'	MspI

Амплификацию исследованных полиморфных сайтов проводили в 20 мкл реакционной смеси. В состав реакционной смеси входили: SynTaq-полимераза (ООО «Синтол», РФ); 10х ПЦР-буфер (100 мМ Трис-HCl, 500 мМ KCl, 0,8% Nonidet P40, pH=8,8), 50 мМ раствор MgCl₂ (финальная концентрация ионов

Mg²⁺ – 3,0 мМ); 2,0 мМ раствор смеси дНТФ; смесь прямого и обратного праймеров в концентрации 5,0 мкМ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 16.0.

В третьей главе «Полиморфизм генов при раке молочной железы» представлены особенности распределения генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF у больных раком молочной железы кыргызской этнической группы.

В нашем исследовании проведен анализ четырех полиморфизмов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR) g.4682G>A (TNFa). Каждый из исследованных полиморфизмов играет важную роль в механизме противоопухолевой защиты.

В данной работе мы исследовали один из участков гена XRCC1 (XRCC1, англ.- X-ray cross complementing gene 1) - p.Arg194Trp, которому соответствует полиморфизм Arg/Trp в 194 участке полипептидной цепи. Белки, кодируемые этим полиморфизмом, участвуют в процессе эксцизионной репарации ДНК. Дефицит XRCC1 задерживает восстановление одноцепочных разрывов ДНК, индуцирует мутации и приводит к повышенному уровню обмена сестринскими хроматидами, что является отличительной чертой геномной нестабильности. Снижение уровня белка XRCC1 приводит к снижению репаративной способности и повышенной чувствительности к ДНК-разрушающим агентам и ионизирующей радиации. При этом, определенные полиморфизмы гена могут повлиять на индивидуальный риск развития злокачественных новообразований, в том числе РМЖ. В нашем исследовании полиморфизм Arg194Trp представлен гомозиготным генотипом Arg/Arg (69,6%, n=69), гетерозиготным генотипом Arg/Trp (27,2%, n=27), и редким гомозиготным генотипом Trp/Trp (3%, n=3) (рис. 1).

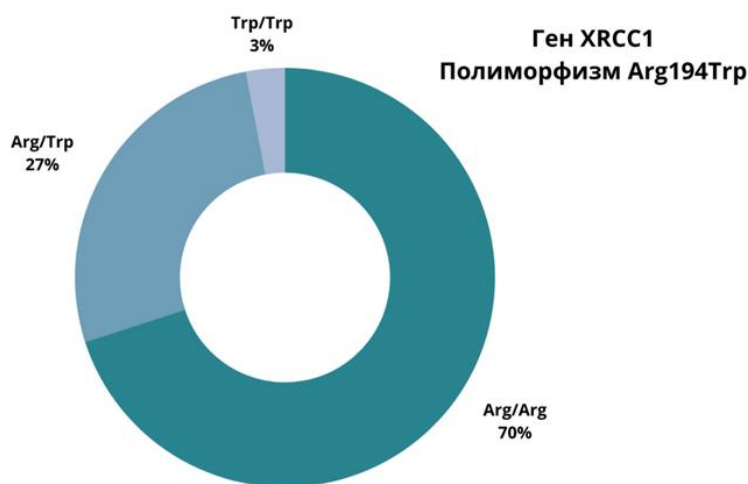


Рисунок 1 - Генотипы полиморфизма Arg194Trp (XRCC1)

Ген Palb2 (Palb2, англ. – partner and localizer of BRCA2) также участвует в процессе восстановления поврежденной ДНК, посредством взаимодействия с геном BRCA2 (англ.-breast cancer 2). Ген Palb2 относится к генам высокой

пенетрантности и повышает риск рака молочной железы до 10 раз в отдельных популяциях. Ген Palb2 считается третьим геном предрасположенности к РМЖ после генов BRCA 1 и BRCA 2, и наряду с этими генами он включен в генетическую панель для определения наследственной предрасположенности к РМЖ. Ген имеет несколько полиморфных сайтов, среди которых наиболее значимым является полиморфизм T1100>G (g.38444T>G). В нашем исследовании он представлен двумя генотипами: ТТ (96%, n=95) и ТG (4%, n=4) (рис.2).

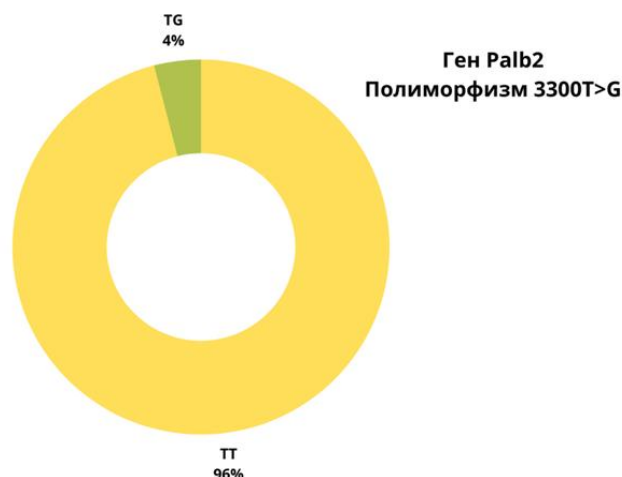


Рисунок 2 - Генотипы полиморфизма T1100>G (Palb2)

Ген HMMR (HMMR, англ. – hyaluronan-mediated motility receptor) кодирует гиалуронан-опосредованный рецептор подвижности (RHAMM). Данный рецептор отвечает за образование митотического веретена, деление и подвижность клеток. RHAMM экспрессируется в ткани молочной железы и образует нормализующий клеточную полярность комплекс с BRCA1. Мутации BRCA1 связаны с потерей апикобазальной полярности клетки и последующим увеличением экспрессии RHAMM. Экспрессия RHAMM повышает подвижность клеток, а избыточная экспрессия RHAMM способствует инвазивному фенотипу и метастазированию раковых клеток. Ген имеет около 50 однонуклеотидных полиморфизмов, из которых в данной работе мы исследовали локус p.Val353Ala. 47,4% занимает гомозиготный ТТ (n=47), 32,3% составляет гетерозиготный генотип СТ (n=32), 20,2% - редкий генотип СС (n=20) (рис.3).

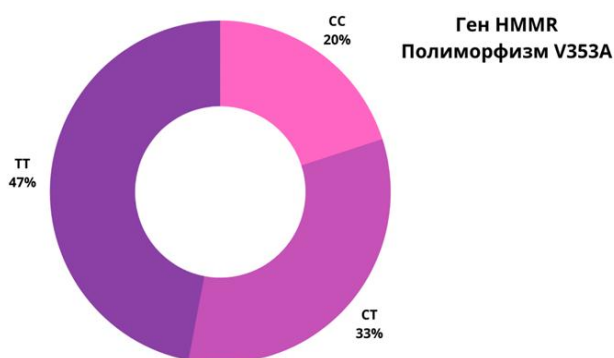


Рисунок 3 - Генотипы полиморфизма Val353Ala (HMMR)

Ген TNF-а (TNF-а, англ.-tumor necrosis factor-а) отвечает за синтез белка фактора некроза опухоли. Фактор некроза опухоли (ФНО), являясь цитокином, играет важную роль в различных клеточных событиях, таких как выживаемость клеток, пролиферация, дифференцировка и апоптоз. В качестве провоспалительного цитокина ФНО секретируется активированными макрофагами и моноцитами, которые могут быть вовлечены в связанный с воспалением канцерогенез. При хроническом воспалении в микроокружении опухоли, ФНО может действовать как опухолевый промотор, способствуя повреждению ДНК, усиливая проангиогенные функции, увеличивая экспрессию матричных металлопротеиназ и молекул адгезии эндотелия. Кроме того, было показано, что хроническая экспрессия ФНО в опухолях молочной железы коррелирует с вовлечением лимфатических узлов, что указывает на его роль в увеличении частоты лимфогенного метастазирования. Ген имеет несколько полиморфизмов, в нашем исследовании мы изучили полиморфизм g.4682G>A. Данный полиморфизм представлен генотипом GG (71,7%, n=71), гетерозиготным генотипом GA (26,2%, n=26), и редким гомозиготным генотипом AA (2%, n=2) (рис.4).

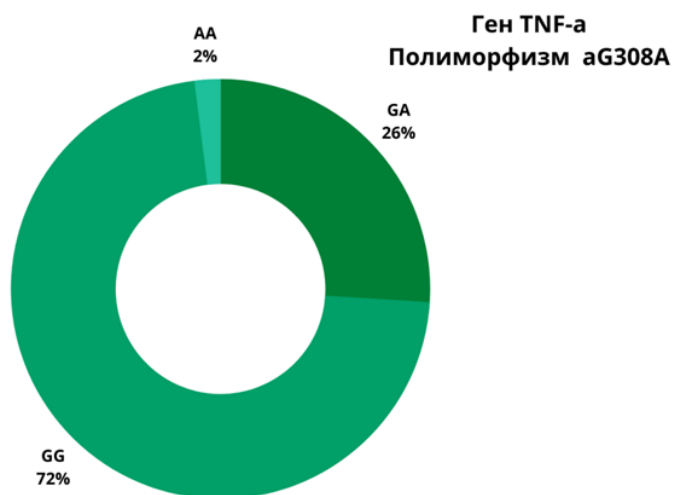


Рисунок 4 - Генотипы полиморфизма G308A (TNF-а)

В четвертой главе «Определение связи генотипов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы» показана связь исследуемых генотипов с клиническими характеристиками больных, такими как возраст верификации диагноза, менопауза, индекс массы тела, а также с морфологическими характеристиками - гистологической структурой, степенью дифференцировки, первичным размером опухоли и стадией заболевания.

Связь результатов генотипирования с возрастом верификации рака молочной железы. Одной из поставленных задач исследования было изучение особенностей распределения генотипов в зависимости от некоторых клинико-морфологических характеристик, а именно возраста развития РМЖ, гистологической структуры, степени дифференцировки, первичного размера

опухоли, стадии заболевания, значения индекса массы тела, менопаузы. Это позволит определить вклад исследуемых полиморфизмов в формирование индивидуальной картины РМЖ. Учитывая, что возраст наступления РМЖ является клиническим фактором прогноза заболевания, в первую очередь, мы попытались определить, различается ли распределение генотипов в зависимости от возраста больных. Как известно, случаи рака молочной железы с генетическими мутациями развиваются в более молодом возрасте. Для этого мы использовали метод однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Оказалось, что есть достоверные различия между возрастом верификации диагноза и генотипом Arg/Arg, а также возрастом и аллелем 194Trp ($p=0,017$). А именно, заболевание у пациентов с аллелем 194Trp достоверно чаще развивалось в возрасте 51 год, а при генотипе Arg/Arg - в возрасте 46 лет ($p=0,017$) (табл. 4). То есть, раннее развитие заболевания (до 50 лет) больше связано с наличием генотипа Arg194Arg, а развитие РМЖ после 50 лет - с аллелем 194Trp.

Таблица 4 - Распределение генотипов полиморфного локуса p.Arg194Trp (XRCC1) в зависимости от возраста верификации диагноза

Генотип	Сред. возраст	95% ДИ	Медиана	Станд. отклонение	Мин. значение	Макс. значение
Arg/Arg	46,78	[44-49]	47	10,038	24	67
Arg/Trp Trp/Trp	51,87	[48-55]	50	8,464	39	74

Связь результатов генотипирования с менопаузой. Как известно, позднее наступление менопаузы (старше 55 лет) повышает риск развития рака молочной железы и яичников (Surakasula A. et al., 2014). По данным литературы, некоторые полиморфизмы гена XRCC1 обладали протективной способностью в отношении развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе, а другие были наоборот факторами риска (Moghaddam, A. S., 2016). Поэтому мы посчитали интересным выяснить, есть ли особенности в распределении генотипов у пременопаузальных и постменопаузальных больных. Отношение больных менопаузального возраста к больным репродуктивного возраста в нашем исследовании составило 1/3. Обнаружились статистически значимые различия по полиморфизму Arg194Trp. А именно, генотип Arg/Arg встречался с частотой 52% у пациенток после менопаузы, и с частотой 79% у пациенток до развития менопаузы (табл. 5). То есть, генотип Arg/Arg достоверно чаще встречается у больных пременопаузального возраста ($p=0,005$). Поэтому можно предположить, что обнаружение генотипа Arg/Arg у женщин до наступления менопаузы увеличивает риск РМЖ среди женщин кыргызской популяции.

Таблица 5 - Распределение генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) у пременопаузальных и постменопаузальных больных

Полиморфизм	Генотип	Постменопауза	Пременопауза	Всего	Значимость p
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg Arg/Trp//Trp/Trp	17 (17,1%) 16 (16,1%)	52 (52,5%) 14 (14,1%)	69 30	p=0,005
p.38444T>G (Palb2)	TT TG	30 (30,3%) 3 (3,03%)	65 (65,6%) 1 (1%)	95 4	p=0,071
p.Val353Ala (HMMR)	TT CT CC	15 (15,1%) 9 (9,09%) 9 (9,09%)	31 (31,3%) 24 (24,2%) 11 (11,1%)	46 33 20	p=0,410
g.4682G>A (TNFa)	AA//GA GG	9 (9,09%) 24 (24,2%)	19 (19,1%) 47 (47,4%)	28 71	p=0,875

Связь результатов генотипирования с гистологической структурой, степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания. Известно, что гистологическая структура и степень дифференцировки являются морфологическими факторами прогноза, а стадия заболевания – клиническим. Мы попытались определить, существует ли значимая связь между исследуемыми полиморфизмами и развитием опухолей определенного гистологического подтипа и с определенной степенью дифференцировки. Однако, достоверных различий не обнаружили.

Связь результатов генотипирования с первичным размером опухоли.

Первичный размер опухоли также является клиническим фактором прогноза и коррелирует с риском метастазирования. Нами были обнаружены статистически значимые различия во встречаемости генотипов TT и TG полиморфизма p.38444T>G (Palb2) у пациентов с первичным размером опухоли до 5 см и более 5 см. Так, генотип TT встречается с частотой 76,5% у пациентов с первичным размером опухоли от 2 до 5 см (T2) и с частотой 23,4% у пациентов с первичным размером опухоли более 5 см (T3-T4), тогда как генотип TG встречается чаще у пациентов с T3-T4 (75%), и с частотой 25% у пациентов с T2 (p=0,016, z-ratio=2,318). Таким образом, генотип TG полиморфизма p.38444T>G (Palb2) ассоциирован с развитием опухолей, первичный размер которых

превышает 5 см. Следовательно, генотип TG повышает риск развития распространенных форм РМЖ (табл. 6) и является прогностически неблагоприятным фактором.

Таблица 6 - Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) в зависимости от первичного размера опухоли

Полимо рфизм	Генотип	T1	T2	T3	T4	Всего	Значим ость р
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	1 (1%)	49 (50%)	13 (13,2%)	5 (5,1%)	68	p=0,875
	Arg/Trp// Trp/Trp	0	22 (22,2%)	5 (5,1%)	3 (3,1%)	30	
p.38444 T>G (Palb2)	TT	1 (1%)	70 (70,7%)	17 (17,1%)	6 (6%)	95	p=0,016
	TG	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	4	
p.Val353Ala (HMMR)	TT	1 (1%)	31 (31,6%)	9 (9,1%)	5 (5,1%)	46	p=0,679
	CT	0	24 (24,4%)	7 (7,1%)	1 (1%)	32	
	CC	0	16 (16,3%)	2 (2,1%)	2 (2,1%)	20	
g.4682G >A (TNFa)	AA//GA	1 (1%)	22 (22,4%)	3 (3,1%)	2 (2,1%)	28	p=0,261
	GG	0	49 (50%)	15 (15,3%)	6 (6,1%)	70	

Связь результатов генотипирования со значением индекса массы тела. При сравнении результатов генотипирования с клиническими характеристиками, мы обратили внимание на такой фактор как избыточная масса тела и ожирение, которые, как известно, характеризуются гиперэстрогенией. По данным Трошиной Е.А. и соавторов, более 20% РМЖ в постменопаузе ассоциировано с ожирением. Наличие у пациентки ожирения повышает частоту лимфогенных и отдаленных метастазов, ассоциируется с большим размером первичной опухоли, а также с развитием преимущественно гормонозависимых форм РМЖ. В среднем индекс массы тела (ИМТ) в нашем исследовании составил 26 (19,3-32). Расчет индекса

массы тела проводился при поступлении больных в стационар и рассчитывался по следующей формуле: ВЕС (кг) / РОСТ 2 (м).

Мы разделили больных на 2 группы:

1. ИМТ от 19 до 25 (N=15)
2. ИМТ более 25 (N=29)

В таблице 7 показано как именно распределились генотипы в этих двух группах. Оказалось, что аллель 194Trp достоверно чаще встречается у больных с высоким индексом массы тела ($p=0,003$). Поэтому, наличие аллеля 194Trp является маркером высокого риска рака молочной железы у женщин с высоким значением индекса массы тела.

Таблица 7 - Распределение генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) у больных РМЖ с нормальным и высоким значениями ИМТ

Полиморфизм	Генотип	ИМТ (19-25)	ИМТ (>25)	Всего	Значимость p
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg Arg/Trp//Trp/Trp	14 (31,8%) 1 (2,2%)	14 (31,8%) 15 (34%)	28 16	p=0,003
p.38444T>G (Palb2)	TT TG	14 (31,8%) 1 (2,2%)	29 (65,9%) 0	43 1	p=0,160
p.Val353Ala (HMMR)	TT CT CC	8 (18,1%) 5 (11,3%) 2 (2,02%)	12 (27,2%) 14 (31,8%) 3 (6,8%)	20 19 5	p=0,638
g.4682G>A (TNFa)	AA//GA GG	6 (13,6%) 9 (20,4%)	6 (13,6%) 23 (52,2%)	12 32	p=0,173

В 5 главе показано влияние исследуемых генотипов на риск развития рака молочной железы в кыргызской популяции. Одной из поставленных задач исследования было определение генотипов, влияющих на развитие РМЖ в кыргызской популяции. Т.е. является ли определенный генотип исследованных полиморфизмов фактором риска или же наоборот фактором, предупреждающим

развитие РМЖ. Для этого мы сравнили частоту встречаемости генотипов в исследуемой и контрольной группах, а также рассчитали отношение шансов (ОШ) для каждого генотипа. Как известно, именно ОШ показывает влияние определенного фактора, в данном случае генотипа, на развитие определенного исхода, в данном случае РМЖ. И чем выше значение ОШ, тем выше шанс того, что именно данный фактор привел к развитию данного исхода. Однако, если значение ОШ меньше единицы, а 95% доверительный интервал (ДИ) находится в пределах до единицы, то данный фактор наоборот считается защитным и предупреждающим развитие исхода. Обнаружилось, что генотип СТ полиморфизма p.V353A (ген HMMR) действительно встречается с разной частотой в исследуемой и контрольной группах (ОШ = 0,481; 95% ДИ = 0,27 – 0,85). Однако, он является не фактором риска, а наоборот защитным фактором, понижающим риск ($p=0,011$) (табл. 8).

Таблица 8 - Расчет отношения шансов для генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNF-a)

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости в исследуемой группе % (n)	Частота встречаемости в контрольной группе % (n)	ОШ	95% ДИ	Значимость p
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	69,6% (69)	61,7% (63)	1,424	0,793 – 2,558	0,236
	Arg/Trp	27,2% (27)	33,3% (34)	0,750	0,410 – 1,372	0,350
	Trp/Trp	3,03% (3)	4,9% (5)	0,744	0,141 – 2,608	0,497
p.38444T>G (Palb2)	TT	95,9% (95)	97,05% (99)	0,720	0,157– 3,301	0,720
	TG	4,04% (4)	2,9% (3)	1,389	0,303 – 6, 373	0,671
p.Val353Ala (HMMR)	CC	20,2% (20)	11,7% (12)	1,899	0,873 – 4, 129	0,102
	CT	33,3% (33)	50,9% (52)	0,481	0,272-0,850	0,011
	TT	46,4% (46)	37,2% (38)	1,462	0,832- 2,567	0,186
p.aG308A (TNFa)	GG	71,7% (71)	70,5% (72)	1,057	0,574– 1,945	0,860
	GA	26,2% (26)	27,4% (28)	0,941	0,504– 1,757	0,850

	AA	2,02% (2)	1,96% (2)	1,031	0,142– 7,465	0,976
--	----	-----------	-----------	-------	--------------	-------

Далее мы предположили, что, возможно, не отдельные генотипы, а комбинация генотипов четырех изученных генов, является фактором риска или же наоборот защитным фактором в развитии РМЖ. Результаты показали, что действительно, сочетания некоторых генотипов, а именно Arg/Trp+СТ [ОШ=0,302; 95% ДИ 0,128-0,713], СТ+ТТ [ОШ=0,459; 95% ДИ 0,259-0,814], СТ+GG [ОШ=0,546; 95% ДИ 0,298-0,999] также относятся к защитным факторам (табл. 9, рис. 5).

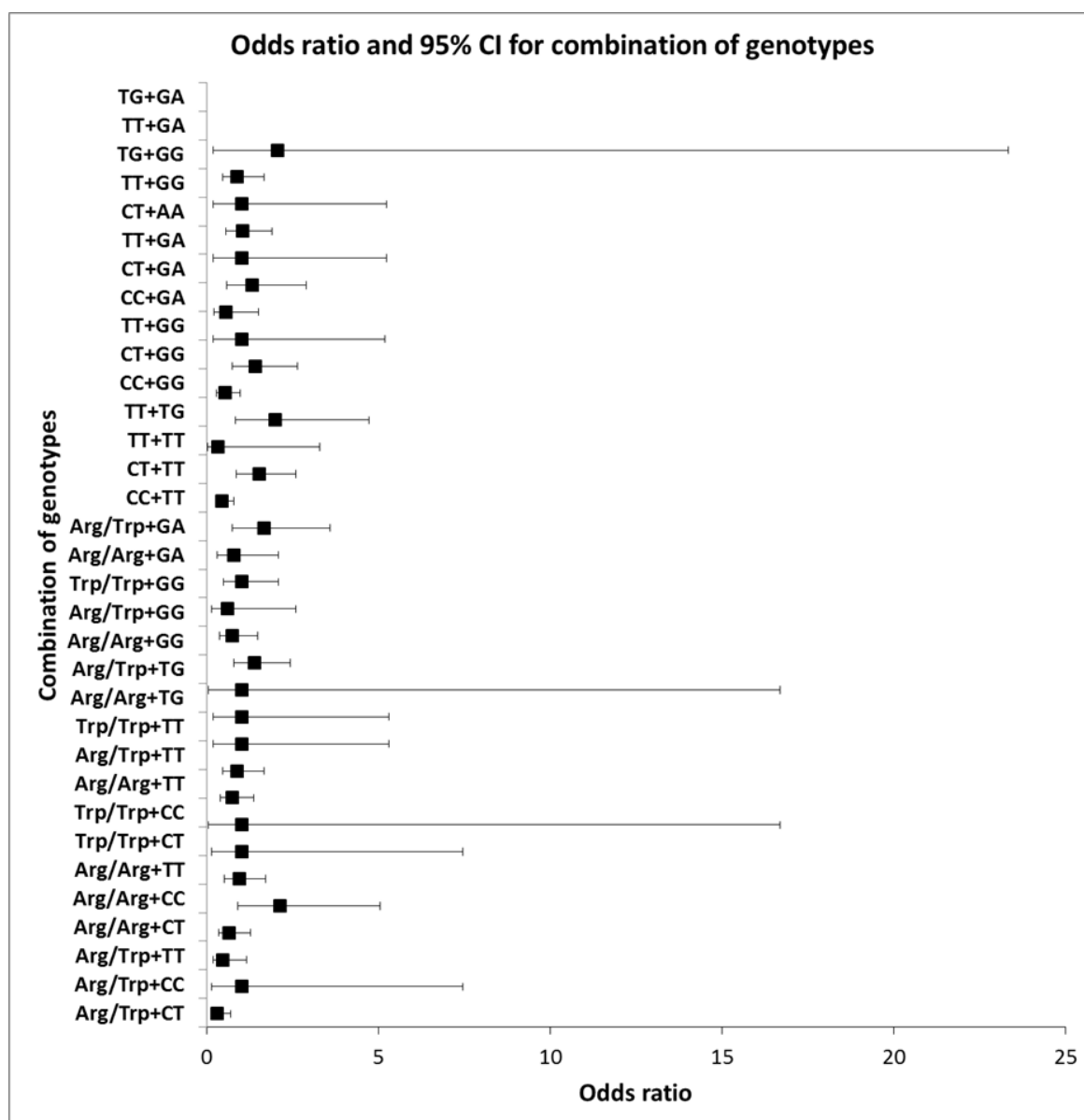


Рисунок 5 - График «форест-плот», демонстрирующий влияние сочетаний генотипов на риск РМЖ

Таблица 9 – Отношение шансов для сочетаний генотипов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNF-a)

Полиморфизм	Генотип	ОШ	95% ДИ	Значение р
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.Val353Ala (HMMR)	Arg/Trp+CT	0,302	0,128-0,713	0,005
	Arg/Trp+CC	1,031	0,141-7,465	0,984
	Arg/Trp+TT	0,473	0,192-1,160	0,870
	Arg/Arg+CT	0,669	0,347-1,289	0,229
	Arg/Arg+CC	2,142	0,906-5,067	0,078
	Arg/Arg+TT	0,951	0,523-1,731	0,097
	Trp/Trp+CT	1,031	0,142-7,465	0,984
	Trp/Trp+CC	1,031	0,064-16,708	0,984
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.38444T>G (Palb2)	Arg/Arg+TT	0,757	0,414-1,383	0,365
	Arg/Trp+TT	0,893	0,476-1,673	0,724
	Trp/Trp+TT	1,031	0,203-5,326	0,984
	Arg/Arg+TG	1,031	0,203-5,326	0,984
	Arg/Trp+TG	1,031	0,064-16,708	0,984
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.aG3080A (TNFa)	Arg/Arg+GG	1,400	0,803-2,443	0,236
	Arg/Trp+GG	0,763	0,383-1,522	0,443
	Trp/Trp+GG	0,606	0,141-2,608	0,498
	Arg/Arg+GA	1,030	0,507-2,094	0,984
	Arg/Trp+GA	0,809	0,305-2,142	0,669
p.Val353Ala (HMMR)// p.38444T>G (Palb2)	CC+TT	1,667	0,757-3,671	0,202
	CT+TT	0,459	0,259-0,814	0,007
	TT+TT	1,529	0,867-2,693	0,143
	TT+TG	0,337	0,034-3,293	0,328
p.Val353Ala (HMMR)// p.aG3080A(TNF a)	CC+GG	1,992	0,836-4,748	0,167
	CT+GG	0,546	0,298-0,999	0,048
	TT+GG	1,413	0,755-2,645	0,279
	CC+GA	1,031	0,203-5,236	0,984
	CT+GA	0,571	0,215-1,515	0,065
	TT+GA	1,320	0,599-2,910	0,832
	CT+AA	1,031	0,203-5,236	0,984
p.38444T>G (Palb2)// p.aG3080A (TNFa)	TT+GG	1,051	0,578-1,914	0,870
	TG+GG	1,031	0,203-5,236	0,984
	TT+GA	0,889	0,470-1,679	0,717
	TG+GA	2,082	0,186-23,340	0,544

ВЫВОДЫ:

1. Развитие рака молочной железы в возрасте до 50 лет достоверно связано с наличием генотипа Arg194Arg, а развитие РМЖ после 50 лет - с аллелем 194Trp.
2. Генотип Arg194Arg увеличивает риск развития рака молочной железы у пременопаузальных женщин.
3. Аллель 194Trp увеличивает риск развития рака молочной железы при высоком индексе массы тела.
4. Генотип TG полиморфного локуса T1100T (3300T>G) гена Palb2 ассоциируется с развитием опухолей, первичный размер которых превышает 5см (T3, T4). Следовательно, обнаружение генотипа TG связано с повышенным риском развития распространенных форм рака молочной железы, а больные, имеющие этот генотип, подлежат тщательному наблюдению.
5. Генотип СТ полиморфизма V353A гена HMMR, а также сочетание аллеля 194Trp и генотипа СТ (p.Val353Ala (HMMR), генотипов СТ (p.Val353Ala (HMMR) // TT (p.38444T>G (Palb2), СТ (p.Val353Ala (HMMR) // GG (p.aG308A (TNFa) являются защитными и ассоциированы с низким риском развития рака молочной железы в кыргызской популяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования могут стать основанием для включения молекулярно-генетического метода исследования в комплексную диагностику рака молочной железы в Кыргызской Республике. Метод поможет выявлять группы высокого онкологического риска, проводить профилактические мероприятия в этих группах и, таким образом, существенно снижать заболеваемость.
2. Полученные результаты работы могут внести вклад в создание «генетической карты» рака молочной железы в кыргызской популяции и послужить дальнейшему изучению молекулярно-генетического разнообразия опухоли, ведь насчитывается более 50 генов предрасположенности к раку молочной железы. Более того, некоторые из этих изученных генов могут в дальнейшем стать новой мишенью для терапевтического воздействия.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Семетей к. А. Тройной негативный рак молочной железы / Э. К. Макимбетов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек, -2017. – Т.5. - №. - 1. С.74-76. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28865655>
2. Семетей к. А. Экспрессия генов BRCA1/2 при раке молочной железы / Э. К. Макимбетов // Вестник КРСУ. – Бишкек, - 2017. - Т.-3. - № 7. - С.69-71. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29816658>
3. Семетей к. А. Молекулярные характеристики рака молочной железы у женщин кыргызской этнической группы – влияние генов Trp53, XRCC1, MDM2

- / Ж. Т. Исакова, В. Н. Кипень, Э. К. Макимбетов и др.//Медицинская генетика. – Москва, - 2017.- Т. -10. - №6. - С.36-42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29674655>
4. Семетей к. А. Генетическая гетерогенность рака молочной железы // Вестник КРСУ. – Бишкек, - 2018.-Т. - 18. - С. 83-87. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35563733>
 5. Семетей к. А. Ассоциация полиморфного локуса Arg194Trp XRCC1 с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции / Э.К. Макимбетов, Ж. Т. Исакова, И.О. Кудайбергенова // Сборник статей Республиканской научной конференции, посвященной 25-летию КРСУ. - Бишкек, - 2018.-Т.18.- С.115-118.
 6. Семетей к. А. Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции / Э.К. Макимбетов, Ж.Т. Исакова, И.О. Кудайбергенова // Злокачественные опухоли. – Москва, - 2018. - Т.-8. - №.- 4. - С.45-49. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38488848>
 7. Семетей к. А. Межгенные взаимодействия и вклад генов Trp53, XRCC1, TNFa, HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности / Ж.Т. Исакова, В. Н. Кипень, Э. Т. Талайбекова и др. // Вопросы онкологии, - Санкт-Петербург, - 2019. - №3.- Т. - 65. - С.-357-367. <https://elibrary.ru/item.asp?id=39240559>
 8. Семетей к. А. Генетический полиморфизм рака молочной железы в кыргызской популяции/ Ж.Т. Исакова, Э.К. Макимбетов, И.О. Кудайбергенова и др.// Современные проблемы науки и образования. – Москва, - 2020. - № 5.- С. 107. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44170915>
 9. Семетей к. А. Gene to gene interactions and the association of TP53, XRCC1, TNF-a, HMMR, MDM2 and Palb2 with breast cancer in Kyrgyz females/ Ж. Т. Исакова, Д. Винников, В.Н. Кипень и др.// Breast cancer. – Токио, - 2020. – С. 938-946. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45540883>

Семетей кызы Айгүлдүн «Кыргыз популяциясында эмчек безинин рагынын XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдери» аттуу темадагы 14.01.12. – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Түйүндүү сөздөр: эмчек безинин рагы, генетикалык полиморфизмдер, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, жакындык, дартты аныктоо.

Изилдөөнүн максаты: кыргыз популяциясында эмчек безинин рагынын пайда болушунда XRCC1 генинин p.Arg194Trp полиморфизмдеринин, Palb2 генинин p.38444T>G, HMMR генинин p.Val353Ala, TNF генинин p.aG308A полиморфизмдеринин ролун аныктоо жолу менен эмчек безинин рагынын дартын аныктоону жакшыртуу.

Изилдөөнүн объектиси: кыргыз этникалык тобундагы 201 аял, алардын ичинен морфологиялык верификацияланган эмчек безинин рагы менен 99 аял жана контролдук топтогу 102 дени сак аял.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (курак, менопауза, дененин массасынын индекси), морфологиялык мүнөздөмөлөр (шишиктин гистологиялык түзүмү, дифференцировканын даражасы, шишиктин баштапкы өлчөмү), молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөлөр (XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдеринин генотиптери).

Изилдөөнүн методдору: молекулярдык-генетикалык жана статистикалык анализи. Көк кан тамырдагы кандан ДНК ны стандарттуу эки этаптуу фенолдук-хлороформдук экстракциянын ыкмасы менен бөлүп алдык. Генотиптештирүүнү рестракциондук фрагменттеринин (ПЦР-ПДРФ) узундуктарынын полиморфизминин ыкмасы менен өткөрдүк. Алынган маалыматтардын статистикалык иштелип чыгуулары үчүн SPSS 16.0 программасын колдондук.

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңычылдыгы. Кыргызстанда биринчи жолу эмчек безинин рагынын өөрчүшүндө XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдеринин ролу, алардын божомолдоонун клиникалык жана морфологиялык факторлору менен байланышы аныкталды.

Жыйынтыктардын анализи куракка, менопаузалык статуска, дененин массасынын индексинин маанисине жараша эмчек безинин рагынын тобокелин жогорулатуучу генотиптерди ачып көрсөттү, ошондой эле оорунун тобокелин төмөндөтүүчү генотиптер жана алардын айкалыштары табылды.

Изилдөөнүн даражасы же колдонуу боюнча сунуштамалар. Изилдөөнүн негизги жыйынтыктары Кыргызстанда эмчек безинин рагынын молекулярдык-генетикалык дартын аныктоону жакшыртууга колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу тармагы: онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Семетей кызы Айгул на тему: «Полиморфизмы генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF при раке молочной железы в кыргызской популяции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетические полиморфизмы, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, предрасположенность, диагностика.

Цель исследования: совершенствование диагностики рака молочной железы путем определения роли полиморфизмов p.Arg194Trp гена XRCC1, p.38444T>G гена Palb2, p.Val353Ala гена HMMR, p.aG308A гена TNF в возникновении рака молочной железы в кыргызской популяции.

Объект исследования: 201 женщина кыргызской этнической группы, из которых 99 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы, и 102 здоровые женщины в контрольной группе.

Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, менопауза, индекс массы тела), морфологические характеристики (гистологическая структура опухоли, степень дифференцировки, первичный размер опухоли), молекулярно-генетические характеристики (генотипы полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF).

Методы исследования: молекулярно-генетический и статистический анализ. ДНК из венозной крови выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Для статистической обработки полученных данных использовали программу SPSS 16.0.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF в развитии рака молочной железы, их связь с клиническими и морфологическими факторами прогноза.

Анализ результатов выявил генотипы, повышающие риск рака молочной железы в зависимости от возраста, менопаузального статуса, значения индекса массы тела, первичного размера опухоли, а также были обнаружены генотипы и их сочетания, являющиеся защитными факторами в отношении развития заболевания.

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные результаты исследования могут быть использованы для совершенствования молекулярно-генетической диагностики рака молочной железы в Кыргызстане.

Область применения: онкология.

SUMMARY

of Semetei kyzy Aigul's research project named "XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms in breast cancer in the Kyrgyz ethnic group" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.12 – oncology

Key words: breast cancer, genetic polymorphisms, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, genetic predisposition, diagnostics

Aim of the study: to improve breast cancer diagnostics by assessment of the contribution of p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNF) polymorphisms to the development of breast cancer in the Kyrgyz ethnic group.

Study objective: 201 women of the Kyrgyz ethnic group - 99 morphologically verified breast cancer cases and 102 healthy controls.

Subject of the study: clinical characteristics (age, menopause, body mass index), morphological characteristics (histology, grade, primary tumor size), molecular characteristics (genotypes of XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms).

Research methods: molecular method, statistical analysis. DNA from venous blood was extracted by standard two stepped phenolic chloroform method. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism method. Statistical analysis was conducted by using SPSS 16.0.

Scientific originality of study results: Assessment of the contribution of XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms to the development of breast cancer in the Kyrgyz ethnic group and their relation to clinical and morphological prognostic factors was performed in Kyrgyzstan for the first time.

Results: study results revealed genotypes that increase breast cancer risk depends on age, menopausal status, body mass index, primary tumor size, as well as genotypes and their combinations that are protective and decrease risk of the disease.

Degree of use and recommendations for use: results of the study might be used for the improvement of molecular diagnostics of breast cancer in Kyrgyzstan.

Field of use: oncology