

Марковский А. В.

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Страмбовская Н. Н.

НИИ молекулярной медицины, лаборатория молекулярной генетики

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Актуальность. Гены белков фолатного обмена (БФО) играют важную роль в таких процессах как синтез и метилирование ДНК, биосинтез пуриновых нуклеотидов, регенерация метионина и поэтому могут быть рассмотрены в качестве генов-кандидатов, участвующих в развитии онкологических заболеваний, в частности рака молочной железы (РМЖ). Роль их в канцерогенезе окончательно не установлена, что делает изучение данных генов чрезвычайно интересным.

Цель: сравнить частоту аллелей и генотипов полиморфизма генов белков фолатного обмена и уровень гомоцистеина в сыворотке крови у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 35 больных пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ) - и 77 пациенток с РМЖ в возрасте $56 \pm 10,0$ лет. Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу составили 144 здоровых женщины Забайкальского края в возрасте $40,2 \pm 9,5$ лет, не имевших на момент исследования онкологической патологии. Определение в сыворотке крови гомоцистеина (ГЦ) осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Генотипирование для выявления полиморфизма *MTHFR(C677T)*, *MTHFR(A1298C)*, *MTR(A2756G)*, *MTRR(A66G)* проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0 и Statistica 6.0. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 . При проведении описательной статистике вычисляли медиану и процентиля (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования полиморфизма генов БФО обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди-Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей генов *MTHFR(C677T)*, *MTHFR(A1298C)*, *MTR(A2756G)*, *MTRR(A66G)* не отличались в группах сравнения (в двух клинических и контрольной группе). Уровень ГЦ у больных РМЖ - $9,13 [8,4-9,9]$ мкмоль/л ($p < 0,000005$) и у пациенток с ПЗМЖ - $8,0 [7,6-8,8]$ мкмоль/л ($p < 0,000005$) был выше, чем в контрольной группе - $7,9 [7,1-8,7]$ мкмоль/л. При оценке ассоциации концентрации ГЦ в сыворотке крови как больных, так и здоровых с носительством отдельных полиморфных вариантов генов БФО связи не выявлено. Однако, наибольшее повышение уровня ГЦ среди исследуемых групп, наблюдалось у носителей в геноме аллельных комплексов *MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A* и *MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A* - $9,6 [8,2-11,1]$ мкмоль/л.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явной ассоциации отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла с изменением уровня ГЦ. Однако определенные комбинации генотипов, представленные в виде следующих четырехлокусных аллельных моделей, — *MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A* и *MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A*, могут быть связаны со значительным повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и являться фактором риска развития пролиферативных заболеваний и рака молочной железы.