

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК 618.19-006.04-092

Исакова Ж.Т.<sup>1</sup>, Талайбекова Э.Т.<sup>1</sup>, Макиева К.Б.<sup>2</sup>, Асамбаева Д.А.<sup>1</sup>, Султангазиева Б.Б.<sup>2</sup>, Алдашев А.А.<sup>1</sup>

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ARG399GLN ГЕНА XRCC1, ARG72PRO ГЕНА TP53 И T309G ГЕНА MDM2 С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика; <sup>2</sup> Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Цель** — изучить ассоциацию полиморфных маркеров Arg399Gln гена XRCC1, Arg72Pro гена TP53 и T309G гена MDM2 с раком молочной железы (РМЖ) у женщин кыргызской национальности.

**Материал и методы.** Обследовано 219 женщин, из которых 117 с РМЖ и 102 — контрольная группа. Идентификация генотипов маркеров Arg399Gln гена XRCC1, Arg72Pro гена TP53 и T309G гена MDM2 проводилась методом ПЦР/ПДРФ-анализа (полимеразная цепная реакция/полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

**Результаты.** У женщин кыргызской национальности с РМЖ ассоциированы: аллель 399Gln (OR = 1,57; p = 0,034), гетерозиготный генотип Arg399Gln гена XRCC1 (OR = 2,77; p = 0,0010), а также сочетания гетерозиготных генотипов Arg399Gln/Arg72Pro генов XRCC1/TP53 (OR = 3,98; p = 0,0059), Arg399Gln/T309G генов XRCC1/MDM2 (OR = 3,0; p = 0,034) и Arg399Gln/Arg72Pro/T309G генов XRCC1/TP53/MDM2 (OR = 6,40; p = 0,025).

**Заключение.** Полиморфные маркеры генов XRCC1 (Arg399Gln), TP53 (Arg72Pro) и MDM2 (T309G) ассоциированы с РМЖ у женщин кыргызской национальности. Комбинации неблагоприятных генотипов нескольких генов-кандидатов существенно повышают риск развития РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; XRCC1; TP53; MDM2; полиморфизм; ассоциация; кыргызская популяция.

**Для цитирования:** Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Макиева К.Б., Асамбаева Д.А., Султангазиева Б.Б., Алдашев А.А. 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; 21 (3): 131–135. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-131-135

**Для корреспонденции:** Исакова Жайнагуль Толоновна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики; E-mail: jainagul@mail.ru.

Isakova J.T.<sup>1</sup>, Talaibekova E.T.<sup>1</sup>, Makieva K.B.<sup>2</sup>, Asambaeva D.A.<sup>1</sup>, Sultangazieva B.B.<sup>2</sup>, Aldashev A.A.<sup>1</sup>

## ASSOCIATION BETWEEN XRCC1 ARG399GLN, TP53 ARG72PRO AND MDM2 T309G POLYMORPHISMS AND THE RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN OF THE KYRGYZ POPULATION

<sup>1</sup>Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic; <sup>2</sup>National Center of Oncology, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic

**Aim.** To study an association between Arg399Gln of XRCC1 gene, Arg72Pro of TP53 gene and T309G of MDM2 gene polymorphisms and breast cancer (BC) rate in women of the Kyrgyz population

**Material and methods.** Genomic DNA was obtained from the whole blood of 117 breast cancer patients and 102 cancer-free healthy women residing in the Kyrgyz Republic. XRCC1 (Arg399Gln), TP53(Arg72Pro) and MDM2 (T309G) genotyping was carried out by restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay.

**Results.** Women with the 399Gln allele had 1,57 fold higher risk (OR=1,57; p=0,034) of developing breast cancer than cases without these alleles. Individuals carrying the heterozygous genotype Arg399Gln had 2,77 fold higher risk (OR=2,77; p=0,0010) of BC. Notably, haplotype analyses revealed a stronger association with breast cancer risk if compare with data of the genotype analysis at each locus alone. The combination of heterozygous XRCC1 (Arg399Gln) variant and TP53 (Arg72Pro) genes increased even more the risk of BC (OR=3,98; p=0,0059). The combination of Arg399Gln and T309G genotypes of – XRCC1 and MDM2 genes is significant association with risk of BC (OR=3,0; p=0,034). We showed the combinations of Arg399Gln, Arg72Pro and T309G genotypes of – XRCC1, TP53 and MDM2 genes is related to the strong association with risk of BC in Kyrgyz women (OR=6,40; p=0,025).

**Conclusion.** The polymorphisms Arg399Gln of XRCC1 gene, Arg72Pro of TP53 gene and T309G of MDM2 gene are associated with an increased risk of BC in Kyrgyz females. Combinations of unfavorable genotypes of several candidate genes increase even more the risk of BC.

**Key words:** breast cancer; XRCC1; TP53; MDM2; polymorphism; association; Kyrgyz population.

**For citation:** Isakova J.T., Talaibekova E.T., Makieva K.B., Asambaeva D.A., Sultangazieva B.B., Aldashev A.A. Association between XRCC1 ARG399GLN, TP53 ARG72PRO and MDM2 T309G polymorphisms and the risk of breast cancer in women of the Kyrgyz population. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (3): 131–135. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-131-135

**For correspondence:** Jainagul T. Isakova, MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of molecular diagnostics; Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic, E-mail: jainagul@mail.ru

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 29 October 2015  
Accepted 19 November 2015

В Кыргызской Республике рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин и занимает 2-е место по распространенности, а в структуре смертности — 3-е место. В более 40% случаях болезнь выявляется на поздней стадии, что усложняет и течение заболевания, и его лечение [1]. В связи с этим для ранней диагностики заболевания необходим поиск информативных молекулярных маркеров предрасположенности к РМЖ.

Развитие РМЖ зависит от сочетанного воздействия средовых и генетических факторов, определяющих индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов окружающей среды. В разных популяциях РМЖ может вызываться своеобразной комбинацией генетических и средовых факторов. В настоящее время известны гены-кандидаты предрасположенности к РМЖ. Прежде всего это гены, продукты которых регулируют клеточный цикл и участвуют в процессах репарации ДНК и индукции апоптоза [2, 3].

Одним из основных белков системы репарации ДНК является белок XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group), который кодируется геном *XRCC1*, расположенным в 19-й хромосоме в локусе 19q13.2 [4]. В экзоне 10 гена *XRCC1* находится полиморфный маркер *Arg399Gln*, ассоциированный со многими злокачественными новообразованиями, в том числе и с РМЖ [5—7].

Развитие РМЖ связано с нарушением процессов апоптоза. Основным белком, запускающим процесс апоптоза при повреждении клеточного генома, является белок p53, который кодируется геном *TP53*, локализованным на коротком плече 17-й хромосомы [8]. Задействованный в канцерогенезе полиморфный маркер *Arg72Pro* находится в экзоне 4 гена *TP53* и кодирует аргининсодержащие и пролинсодержащие формы белка p53, которые отличаются друг от друга по способности активировать транскрипцию генов-мишеней *TP53* и запускать p53-опосредованные апоптотические процессы [9].

Содержание p53 в клетке находится под контролем белка Mdm2 (mouse double minute 2 homolog). Mdm2 является природным ингибитором белка p53 и кодируется геном *MDM2*, расположенным на длинном плече 12-й хромосомы в локусе 12q14.3—12q15 [10]. В первом интроне гена *MDM2* находится однонуклеотидный полиморфизм — *T309G*, который ассоциирован с развитием РМЖ в некоторых этнических группах [11—13].

Цель исследования — поиск возможной ассоциации аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Arg399Gln* гена *XRCC1*, *Arg72Pro* гена *TP53* и *T309G* гена *MDM2* с повышенным риском развития РМЖ у женщин кыргызской национальности.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 219 женщин кыргызской этнической группы. В основную группу вошли 117 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ, получившие стационарное лечение в Национальном онкологическом центре Бишкека Кыргызской Республики с 2013 по 2015 г. Контрольную группу составили 102 условно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с группой больных РМЖ. Средний возраст обследованных 52,2±10,8 года. Взятие биоматериала проводилось согласно нормам биоэтики с письменным информированным согласием обследуемых.

ДНК выделялась из венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Гено-

типирование полиморфных маркеров *Arg399Gln* гена *XRCC1*, *Arg72Pro* гена *TP53* и *T309G* гена *MDM2* осуществлялось с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

В качестве праймеров для амплификации локуса *Arg399Gln* гена *XRCC1* использовали праймеры: прямой — 5'-TGCTTCTCTGTGTCCA-3', обратный — 5'-TCCAGCCTTTTCTGATA-3'. После рестрикции ПЦР продуктов эндонуклеазой *MspI* аллели полиморфизма *Arg399Gln* гена *XRCC1* идентифицировали электрофоретически в 3% агарозном геле. Аллели *399Gln* соответствуют фрагменты ДНК длиной 615, 374 и 241 п.н., а аллелю *Arg399* — фрагменты ДНК длиной 374 и 241 п.н. [14].

Для амплификации локуса *Arg72Pro* гена *TP53* использовали праймеры: прямой — 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATG-3', обратный — 5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'. После амплификации для расщепления ПЦР-продуктов использовали эндонуклеазу *BstUI*. После рестрикции получены фрагменты ДНК длиной 113 и 86 п.н., соответствующие аллелю *Arg*, и фрагменты длиной 199, 113 и 86 п.н. — аллелю *Pro* [15].

Для проведения ПЦР на ген *MDM2* (*T309G*) использовали следующие праймеры: прямой — 5'-CGGGAGTTCAGGGTAAAGGT-3' и обратный — 5'-AGCAAGTCGGTGCTTACCTG-3'. Для расщепления ПЦР продуктов использовали эндонуклеазу *MspII*. Электрофоретически получены фрагменты ДНК длиной 233, 187, 88, 46, 31 п.н., соответствующие аллелю *G*, и длиной 233, 88 и 31 п.н. — аллелю *T* [16].

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди—Вайнберга определяли по стандартным формулам. Частоты аллелей и генотипов в группах больных и здоровых лиц сравнивали, используя критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Об ассоциации разных генотипов, аллелей (или их комбинаций) с РМЖ судили по величине отношения шансов (Odds ratio (OR) — мера коррелятивной связи). Как отсутствие ассоциации рассматривали OR = 1; как положительную ассоциацию («предрасположенность») — OR более 1; значение OR менее 1 расценивалось как «фактор устойчивости». OR рассчитывали с 95% доверительными интервалами (CI 95%). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Учитывая многофакторность наследования РМЖ, из достаточно большого перечня генов, по которым в настоящее время имеются сведения об ассоциации их с развитием данной патологии, нами были выбраны три гена — *XRCC1*, *TP53* и *MDM2*. Продукты каждого из этих трех генов взаимосвязаны между собой и с различными этапами патогенеза развития РМЖ. Результаты генотипирования по маркерам *Arg399Gln* гена *XRCC1*, *Arg72Pro* гена *TP53* и *T309G* гена *MDM2* представлены в табл. 1. Распределение генотипов в контрольной выборке по всем исследованным маркерам соответствовало ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга.

Частота встречаемости аллелей и генотипов маркера *Arg399Gln* гена *XRCC1* у больных с РМЖ и контрольной группы значительно различаются. Так, гетерозиготный генотип *Arg399Gln* и аллель *399Gln* гена *XRCC1* статистически достоверно чаще встречались у женщин с РМЖ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При оценке OR развития РМЖ выявлено, что гетерозиготный генотип *Arg399Gln* (OR = 2,77 (1,60—4,80);  $p$

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров *Arg399Gln* гена *XRCC1*, *Arg72Pro* гена *TP53* и *T309G* гена *MDM2* у женщин кыргызской национальности с РМЖ и контрольной группы

Маркер	Аллель и генотип	РМЖ		Контрольная группа		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	CI 95%
		абс.	%	абс.	%				
<i>Arg399Gln</i> ген <i>XRCC1</i> rs25487	Аллель <i>Arg399</i>	144	62	146	72	4,46	0,034	0,64	0,42–0,95
	Аллель <i>399Gln</i>	90	38	58	28				
	<i>Arg399Arg</i>	38	32	56	55	13,86	0,0010	0,39	0,22–0,68
	<i>Arg399Gln</i>	68	58	34	33				
	<i>Gln399Gln</i>	11	10	12	12				
<i>Arg72Pro</i> ген <i>TP53</i> rs1042522	Аллель <i>Arg72</i>	164	70	142	70	0,011	0,913	1,02	0,68–1,54
	Аллель <i>72Pro</i>	70	30	62	30				
	<i>Arg72 Arg</i>	57	49	53	52	1,80	0,41	0,88	0,52–1,49
	<i>Arg72Pro</i>	50	43	36	35				
	<i>Pro 72Pro</i>	10	8	13	13				
<i>T309G</i> ген <i>MDM2</i> rs2279744	Аллель <i>T309</i>	120	49	111	46	0,31	0,58	0,88	0,60–1,28
	Аллель <i>309G</i>	114	51	93	54				
	<i>G309G</i>	29	24	28	27	0,500	0,77	0,87	0,47–1,59
	<i>T309G</i>	62	53	55	54				
	<i>T309T</i>	26	22	19	18				

= 0,0010] и аллель *399Gln* (OR = 1,57 (1,05—2,35); *p* = 0,034) являются маркерами повышенного риска развития РМЖ, а аллель *Arg399* является протективным (OR = 0,64 (0,42—0,95); *p* = 0,034) (см. табл. 1).

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, проведенными среди китайской [4], польской [5], американской [6] популяций и у египтянок [7], где показано, что у носителей аллеля *399Gln* и генотипа *Arg399Gln* риск развития РМЖ выше, чем у носителей аллеля *Arg399* и генотипа *Arg399Arg*. Таким образом, аминокислотная замена *Arg399* → *Gln* в гене *XRCC1* оказывает влияние на индивидуальную предрасположенность к развитию РМЖ. Ассоциация аллеля *399Gln* и генотипа *Arg399Gln* с РМЖ связана с тем, что белок *XRCC1*, имеющий в 399-й позиции аминокислоту глутамин, является менее способным к репарации поврежденной ДНК, что приводит к накоплению генетически нестабильных клеток и потенцирует развитие злокачественных новообразований [2].

Полиморфный маркер *Arg72Pro* гена *TP53* локализован в домене с высоким содержанием пролина [8]. Данный домен обеспечивает апоптотическую функцию белка p53. При мутации белок p53 теряет способность активировать транскрипцию проапоптотических генов, в результате чего нарушаются процессы клеточного апоптоза, что приводит к накоплению в организме клеток с различными повреждениями ДНК и неударжимой их клеточной пролиферации. Считается, что аргининсодержащий вариант белка p53 (*Arg72*) индуцирует апоптоз значительно лучше, чем пролинсодержащая форма (*Pro72*) [9].

Данные литературы по анализу ассоциаций полиморфных вариантов *Arg72Pro* гена *TP53* с развитием РМЖ противоречи-

вы. В некоторых исследованиях выявлено, что аллель *72Pro* гена *TP53* ассоциирован с РМЖ [17, 18]. В то же время в других работах [19, 20] показано, что с развитием РМЖ ассоциирован аллель *Arg72*. В некоторых новых и более крупных исследованиях и метаанализах ассоциации маркера *Arg72Pro* гена *TP53* с РМЖ найдено не было [21, 22]. Такие противоречивые результаты, возможно, связаны с особенностями молекулярно-генетических механизмов развития РМЖ у представителей разных этнических групп.

В нашем исследовании полиморфный маркер

Таблица 2

Распределение сочетаний генотипов полиморфных маркеров *Arg399Gln* гена *XRCC1* и *Arg72Pro* гена *TP53* у женщин с РМЖ и контрольной группы

Генотип генов <i>XRCC1/TP53</i>	РМЖ		Контрольная группа		OR (CI 95%)	$\chi^2/p$
	абс.	%	абс.	%		
<i>Arg399Arg/Arg72Arg</i>	19	16	27	26	Ref.	
<i>Arg399Arg/Arg72Pro</i>	18	15	21	21	1,22 (0,52–2,88)	0,20/0,65
<i>Arg399Arg/Pro72Pro</i>	1	1	8	8	0,18 (0,02–1,54)	2,97/0,085
<i>Arg399Gln/Arg72Arg</i>	32	27	20	20	2,27 (1,01–5,11)	3,23/0,07
<i>Arg399Gln/Arg72Pro</i>	28	24	10	9	3,98 (1,57–10,09)	7,58/0,0059
<i>Arg399Gln/Pro72Pro</i>	8	7	4	4	2,84 (0,75–10,81)	2,46/0,116
<i>Gln399Gln/Arg72Arg</i>	6	5	6	6	1,42 (0,40–5,09)	0,29/0,588
<i>Gln399Gln/Arg72Pro</i>	4	3	5	5	1,14 (0,27–4,80)	0,03/0,861
<i>Gln399Gln/Pro72Pro</i>	1	1	1	1	1,42 (0,08–24,18)	0,06/0,807

Таблица 3

Распределение сочетаний генотипов полиморфных маркеров *Arg399Gln* гена *XRCC1* и *T309G* гена *MDM2* у больных РМЖ и контрольной группы

Генотип генов <i>XRCC1/MDM2</i>	РМЖ		Контрольная группа		OR (CI 95%)	$\chi^2/p$
	абс.	%	абс.	%		
<i>Arg399Arg/G309G</i>	12	10	17	17	Ref.	
<i>Arg399Arg/T309G</i>	18	15	31	30	0,82 (0,32–2,11)	0,17/0,684
<i>Arg399Arg/T309T</i>	8	7	8	8	1,42 (0,42– 4,84)	0,31/0,578
<i>Arg399Gln/G309G</i>	14	12	8	8	2,48 (0,79– 7,76)	2,48/0,115
<i>Arg399Gln/T309G</i>	38	32	18	18	3,00 (1,18– 7,56)	4,49/0,034
<i>Arg399Gln/T309T</i>	16	14	8	8	2,83 (0,92– 8,73)	3,37/0,066
<i>Gln399Gln/G309G</i>	3	3	3	3	1,42 (0,24– 8,26)	0,15/0,697
<i>Gln399Gln/T309G</i>	6	5	6	5	1,42 (0,37– 5,48)	0,26/0,613
<i>Gln399Gln/T309T</i>	2	2	2	2	1,42 (0,17–11,51)	0,11/0,74

*Arg72Pro* гена *TP53* в отдельности не был ассоциирован с РМЖ, однако его гетерозиготный вариант (*Arg72Pro*) в комбинации с гетерозиготным генотипом *Arg399Gln* гена *XRCC1* повышал риск развития РМЖ почти в 4 раза (OR = 3,98 (1,57–10,09);  $p = 0,0059$ ) (табл. 2). Данный факт, возможно, обусловлен аддитивным эффектом гетерозиготных генотипов *Arg399Gln* гена *XRCC1* и *Arg72Pro* гена *TP53*, ответственных на нарушение процессов репарации ДНК и апоптоза.

Содержание и активность онкосупрессорного белка p53 в клетке находятся под контролем белка Mdm2, который инактивирует и ускоряет деградацию онкосупрессорного белка p53 [10] и тем самым способствует нарушению процессов репарации ДНК и развитию канцерогенеза.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T309G* гена *MDM2* в группе женщин с РМЖ и контрольной группы нами не было найдено статистически значимых различий (см. табл. 1). Вместе с тем комбинация гетерозиготного генотипа *T309G* гена *MDM2* с гетерозиготным генотипом *Arg399Gln* гена *XRCC1* повышает риск развития РМЖ в 3 раза (OR = 3,0 (1,18–7,56);  $p = 0,034$ ) (см. табл. 3), что позволяет данную комбинацию гаплотипов считать генетическим риск-фактором развития РМЖ у женщин кыргызской популяции.

Известно, что при одновременном сочетании неблагоприятных генотипов нескольких генов-кандидатов вследствие аддитивного эффекта может произойти одновременное нарушение процессов репарации ДНК и апоптоза, что может привести к формированию нового фенотипа [11].

При анализе распределения комбинаций генотипов генов *XRCC1/TP53/MDM2* у женщин с РМЖ и в контрольной группе было выявлено, что из возможных 27 сочетаний комбинация гетерозиготных генотипов *Arg399Gln/Arg72Pro/T309G* генов *XRCC1/TP53/MDM2* у больных РМЖ встречалась статистически значимо чаще по сравнению с контролем

( $\chi^2 = 5,04$ ;  $p = 0,025$ ) и повышала риск развития РМЖ более чем в 6 раз (OR = 6,40 (1,18–34,63);  $p = 0,025$ ). Следовательно, есть основание полагать, что комбинации неблагоприятных генотипов нескольких генов-кандидатов могут существенно повышать риск развития РМЖ.

В последнем метаанализе [23], охватывающем 19 работ и включающем 9788 женщин с РМЖ и 11 195 в контрольной группе, выявлено, что полиморфный локус *T309G* гена *MDM2* ассоциирован с РМЖ как у азиатов, так и у европейцев. Ассоциация с РМЖ чаще наблюдалась при носительстве именно гетерозиготного варианта генотипа *T309G* гена *MDM2* и наиболее выраженной была у азиатов (OR = 1,21 (1,03–1,41);  $p = 0,02$ ), чем у европейцев (OR = 1,09 (1,00–1,18);  $p = 0,04$ ). У женщин тайваньской популяции фактором риска развития РМЖ рассматривается генотип *GG* полиморфного локуса гена *MDM2* (OR = 3,05 (1,04–8,95);  $p = 0,04$ ) [12].

Таким образом, наши результаты и данные, полученные в других популяциях, свидетельствуют о том, что полиморфные маркеры генов репарации ДНК (*XRCC1*), апоптоза (*TP53*) и ингибитора апоптоза (*MDM2*) определяют индивидуальную чувствительность организма к развитию РМЖ.

В результате проведенного нами исследования выявлены особенности межлокусных взаимодействий и определены молекулярные маркеры предрасположенности к развитию РМЖ, характерные для женщин кыргызской популяции. Маркерами предрасположенности к РМЖ у женщин кыргызской национальности являются аллель 399Gln и гетерозиготный генотип *Arg399Gln* гена *XRCC1*, а также комбинация гетерозиготных генотипов *Arg399Gln/Arg72Pro* генов *XRCC1/TP53*, *Arg399Gln/T309G* генов *XRCC1/MDM2* и *Arg399Gln/Arg72Pro/T309G* генов *XRCC1/TP53/MDM2*.

Изучение связи комбинаций генотипов генов *XRCC1*, *TP53* и *MDM2* с развитием РМЖ может повысить информативность исследования и выявить группы лиц с высоким генетическим риском развития РМЖ, что делает возможным проведение среди них мероприятий по профилактике, раннему выявлению и лечению данного заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Макиева К. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2014; 14(10): 146–7.
2. Duell E.J., Millikan R.C., Pittman G.S., Winkel S., Lunn R.M., Tse C.K. et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2001; 10: 217–22.
3. Lacroix M., Toillon R.A., Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocr. Relat. Cancer.* 2006; 13 (2): 293–325. doi:10.1677/erc.1.01172.
4. Luo H., Li Z., Qing Y., Zhang S.H., Peng Y., Li Q., Wang D. Single nucleotide polymorphisms of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) associated with breast cancer risk in a Chinese population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(3): 1133–40.
5. Romanowicz H., Smolarz B., Basczynsky J., Zadro@zny M., Kulig A. Genetic polymorphism in DNA repair genes by base excision re-

- pair pathway (XRCC1) and homologous recombination (XRCC2 and RAD51) and the risk of breast carcinoma in the Polish population. *Pol. J. Pathol.* 2010; 4: 206—12.
6. Bu T., Liu L., Sun Y., Zhao L., Peng Y., Zhou S. et al. XRCC1 Arg-399Gln polymorphism confers risk of breast cancer in American population: A meta-analysis of 10846 cases and 11723 controls. *PLoS One.* 2014; 9(1): 1—9.
  7. Ramadan R.A., Desouky L.M., Elnaggar M.A., Moaaz M., Elsherif A.M. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg-194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2014; 18(11): 754—60.
  8. Matlashewski G.J., Tuck S., Pim D., Lamb P., Schneider J., Crawford L.V. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell Biol.* 1987; 7: 961—3.
  9. Dumont P., Leu J.I., Della A.C., Pietra D.L., Murphy G. The codon72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat. Genet.* 2003; 33: 357—65.
  10. Manfredi J.J. The Mdm2—p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. Article is online at <http://www.genesev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1941710>.
  11. Leu J.D., Wang C.Y., Tsai H.Y., Lin I.F., Chen R.C., Lee Y.J. Involvement of p53 R72P polymorphism in the association of MDM2-SNP309 with breast cancer. *Oncol. Rep.* 2011; 25: 1755—63.
  12. Sun Y.F., Leu J.D., Chen S.M., Lin I.F., Lee Y.J. Results based on 124 cases of breast cancer and 97 controls from Taiwan suggest that the single nucleotide polymorphism (SNP309) in the MDM2 gene promoter is associated with earlier onset and increased risk of breast cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9: 9—13.
  13. Chua H.W., Li H., Li W.F., Rao N., Wei J., Shao Z., Sabapathy K. MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 754—61.
  14. Demokan S., Demir D., Suoglu Y., Kiyak E., Akar U., Dalay N. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2005; 11: 22—5.
  15. Onrat S.T., Ellidokuz E., Kupelioglu A., Durhan E. Frequency of TP53 codon72 polymorphism in cases with colon cancer. *Turkish J. Cancer.* 2009; 39: 5—10.
  16. Amit M.J., Sanjeev B., Keizo O., Ryuichi M., Masao T., Yoshihiro K., Yoshihiro M. et al. TP53 R72P and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: The Fukuoka colorectal cancer study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011; 41: 232—8.
  17. Proestling K., Hebar A., Pruckner N., Marton E., Vinatzer U., Schreiber M. The Pro allele of the p53 codon 72 polymorphism is associated with decreased intratumoral expression of BAX and p21, and increased breast cancer risk. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47325.
  18. Huang X.E., Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Hirose K., Mizutani M. et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer. *Breast Cancer.* 2003; 10 (4): 307—11.
  19. Ohayon T., Gershoni-Baruch R., Papa M.Z., Distelman Menachem T., Eisenberg Barzilai S., Friedman E. The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 1144—8.
  20. Sjalander A., Birgander R., Hallmans G., Cajander S., Lenner P., Athlin L. et al. p53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer. *Carcinogenesis.* 1996; 17: 1313—16.
  21. Ma Y., Yang J., Liu Z., Zhang P., Yang Z., Wang Y., Qin H. No significant association between the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a metaanalysis of 21 studies involving 24,063 subjects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125: 201—5.
  22. Zhang Z., Wang M., Wu D., Tong N., Tian Y. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 509—17.
  23. Gao J., Kang A.J., Lin S., Dai Z.J., Zhang S.Q., Liu D. et al. Association between MDM2rs 2279744 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 9,788 cases and 11,195 controls. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 269—77.
  3. Lacroix M., Toillon R.A., Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocr. Relat. Cancer.* 2006; 13 (2): 293-325. doi:10.1677/erc.1.01172.
  4. Luo H., Li Z., Qing Y., Zhang S.H., Peng Y., Li Q., Wang D. Single nucleotide polymorphisms of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) associated with breast cancer risk in a Chinese population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(3): 1133-40.
  5. Romanowicz H., Smolarz B., Basczynsky J., Zadrozny M., Kulig A. Genetic polymorphism in DNA repair genes by base excision repair pathway (XRCC1) and homologous recombination (XRCC2 and RAD51) and the risk of breast carcinoma in the Polish population. *Pol. J. Pathol.* 2010; 4: 206—12.
  6. Bu T., Liu L., Sun Y., Zhao L., Peng Y., Zhou S. et al. XRCC1 Arg-399Gln polymorphism confers risk of breast cancer in American population: A meta-analysis of 10846 cases and 11723 controls. *PLoS One.* 2014; 9(1): 1—9.
  7. Ramadan R.A., Desouky L.M., Elnaggar M.A., Moaaz M., Elsherif A.M. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg-194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2014; 18(11): 754—60.
  8. Matlashewski G.J., Tuck S., Pim D., Lamb P., Schneider J., Crawford L.V. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell Biol.* 1987; 7: 961—3.
  9. Dumont P., Leu J.I., Della A.C., Pietra D.L., Murphy G. The codon72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat. Genet.* 2003; 33: 357—65.
  10. Manfredi J.J. The Mdm2—p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. Article is online at <http://www.genesev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1941710>.
  11. Leu J.D., Wang C.Y., Tsai H.Y., Lin I.F., Chen R.C., Lee Y.J. Involvement of p53 R72P polymorphism in the association of MDM2-SNP309 with breast cancer. *Oncol. Rep.* 2011; 25: 1755—63.
  12. Sun Y.F., Leu J.D., Chen S.M., Lin I.F., Lee Y.J. Results based on 124 cases of breast cancer and 97 controls from Taiwan suggest that the single nucleotide polymorphism (SNP309) in the MDM2 gene promoter is associated with earlier onset and increased risk of breast cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9: 9—13.
  13. Chua H.W., Li H., Li W.F., Rao N., Wei J., Shao Z., Sabapathy K. MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 754—61.
  14. Demokan S., Demir D., Suoglu Y., Kiyak E., Akar U., Dalay N. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2005; 11: 22—5.
  15. Onrat S.T., Ellidokuz E., Kupelioglu A., Durhan E. Frequency of TP53 codon72 polymorphism in cases with colon cancer. *Turkish J. Cancer.* 2009; 39: 5—10.
  16. Amit M.J., Sanjeev B., Keizo O., Ryuichi M., Masao T., Yoshihiro K., Yoshihiro M. et al. TP53 R72P and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: The Fukuoka colorectal cancer study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011; 41: 232—8.
  17. Proestling K., Hebar A., Pruckner N., Marton E., Vinatzer U., Schreiber M. The Pro allele of the p53 codon 72 polymorphism is associated with decreased intratumoral expression of BAX and p21, and increased breast cancer risk. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47325.
  18. Huang X.E., Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Hirose K., Mizutani M. et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer. *Breast Cancer.* 2003; 10 (4): 307—11.
  19. Ohayon T., Gershoni-Baruch R., Papa M.Z., Distelman Menachem T., Eisenberg Barzilai S., Friedman E. The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 1144—8.
  20. Sjalander A., Birgander R., Hallmans G., Cajander S., Lenner P., Athlin L. et al. p53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer. *Carcinogenesis.* 1996; 17: 1313—16.
  21. Ma Y., Yang J., Liu Z., Zhang P., Yang Z., Wang Y., Qin H. No significant association between the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a metaanalysis of 21 studies involving 24,063 subjects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125: 201—5.
  22. Zhang Z., Wang M., Wu D., Tong N., Tian Y. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 509—17.
  23. Gao J., Kang A.J., Lin S., Dai Z.J., Zhang S.Q., Liu D. et al. Association between MDM2rs 2279744 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 9,788 cases and 11,195 controls. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 269—77.

REFERENCES

Поступила 29.10.15  
Принята к печати 19.11.15