

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616-006.04:575.174.015.3.08

Шилова А.Н.¹, Шкода О.С.¹, Ломиворотов В.В.¹, Шилова Ю.Н.²

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЁГКОГО, РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА МАТКИ

¹ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия

Обследовано 324 пациента с различными онкологическими заболеваниями (рак предстательной железы – 157 человек, рак лёгкого – 54, рак тела матки – 47, рак шейки матки – 42, рак молочной железы – 24) и условно здоровые доноры – 391 человек. Исследовали частоту встречаемости полиморфизмов ключевых генов метаболизма фолиевой кислоты (MTHFR: 677 C>T (Ala222Val); MTHFR: 1298 A>C (Glu429Ala); MTR: 2756 A>G (Asp919Glu); MTRR: 66 A>G (Ile22Met)). При анализе не обнаружено различий в частоте встречаемости всех исследованных генетических полиморфизмов и аллелей между больными раком и условно здоровыми донорами. Все исследованные генотипы и аллели ключевых генов фолатного цикла не ассоциированы с риском развития исследованных онкологических патологий.

Ключевые слова: полиморфизм генов; фолатный цикл; метилирование ДНК; рак.

Для цитирования: Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В., Шилова Ю.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(4): 203–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208>

Для корреспонденции: Шкода Ольга Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии отделения лабораторной диагностики; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. E-mail: olgashkoda_nsk@mail.ru.

Shilova A.N.¹, Shkoda O.S.¹, Lomivorotov V.V.¹, Shilova J.N.²

ASSOCIATION OF THE FOLATE METABOLISM GENES WITH THE RISK FOR LUNG, PROSTATE, BREAST AND UTERINE CANCER

¹Academician E.N. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Novosibirsk, 630055, Russian Federation;

²Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation

We examined 324 patients with various oncological diseases (157 patients with prostate cancer, 54 – with lung cancer, 47 – with uterine cancer, 42 – with cervical cancer and 24 patients – with breast cancer) and 391 relatively healthy donors. We investigated the frequency of key polymorphisms of folate metabolism genes (MTHFR: 677 C>T (Ala222Val); MTHFR: 1298 A>C (Glu429Ala); MTR: 2756 A>G (Asp919Glu); MTRR: 66 A>G (Ile22Met)). Analysis revealed no differences in the frequency of all examined gene polymorphisms and alleles between patients with oncological diseases and relatively healthy donors. All investigated genotypes and alleles of key folate cycle genes were not associated with the risk for the development of oncological diseases.

Key words: gene polymorphism; folate cycle; DNA methylation; cancer.

For citation: Shilova A.N., Shkoda O.S., Lomivorotov V.V., Shilova J.N. Association of the folate metabolism genes with the risk for lung, prostate, breast and uterine cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(4): 203–208. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208>

For correspondence: Olga S. Shkoda, MD, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Clinical Immunology, Academician E.N. Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center; Novosibirsk, 630055, Russian Federation. E-mail: olgashkoda_nsk@mail.ru.

Information about authors:

Shilova A.N., <http://orcid.org/0000-0003-4263-7774>

Shkoda O.S., <http://orcid.org/0000-0002-4226-0172>

Lomivorotov V.V., <http://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

Shilova J.N., <http://orcid.org/0000-0002-0605-6983>

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

Acknowledgment. The study has no sponsorship.

Received 12 May 2017

Accepted 22 June 2017

В настоящее время многочисленными публикациями доказана значимость компонентов фолатного цикла как необходимого звена клеточного метаболизма за счёт непосредственного участия в синтезе нуклеотидов, с одной стороны, и в процессах метилирования ДНК – с другой. Показано также, что изменение активности ключевых ферментов фолатного цикла, обусловленное полиморфизмом их генов, повышает риск развития онкологических заболеваний. Одним из ключевых механизмов, посредством которых изменения в метаболизме фолатов могут влиять на целостность и стабильность ДНК и способствовать неопластической трансформации, является изменение процессов метилирования. Так, гиперметилирование областей промотора гена подавляет экспрессию генов-супрессоров опухолевого роста, а тотальное гипометилирование приводит к хромосомной нестабильности и увеличению мутационных событий [1].

В различных исследованиях проведено сравнение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов, входящих в состав фолатного цикла, в различных популяционных группах, а также показано наличие ассоциации определенных полиморфных вариантов с развитием онкопатологии. Тем не менее, при интерпретации и экстраполяции таких опубликованных данных необходимо понимание, является ли частота распространения полиморфизмов характерной для выбранной для обследования группы, так как она входит в состав определенной популяции, либо это распределение частот является результатом смещения выборки в процессе реализации патологических эффектов данных полиморфных вариантов. В связи с этим цель данного исследования заключалась в том, чтобы оценить частоту встречаемости полиморфных вариантов ключевых генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T, A1298C), B-12-зависимой метионинсинтазы *MTR* (A2756G), метионинсинтазы-редуктазы *MTRR* (A66G), а также определить возможную связь между данными полиморфизмами и риском возникновения рака у разных групп онкологических пациентов Новосибирска и Новосибирской области.

Материал и методы

В исследование включено 324 онкологических пациента с различной локализацией опухолевого процесса (у 157 пациентов – рак предстательной железы – РПЖ, у 54 – рак легкого, у 47 – рак тела матки, у 42 – рак шейки матки, у 24 – рак молочной железы – РМЖ). Пациенты находились на лечении в отделении онкологии и радиотерапии ФГБУ СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ в период с ноября 2014 г. по октябрь 2015 г. Средний возраст (\pm SD) пациентов, среди которых было 206(63,6%) мужчин и 118(36,4%) женщин, составил 62 ± 11 лет, все пациенты – жители Новосибирска и Новосибирской области. Онкологический диагноз в каждом наблюдении подтвержден морфологически, эндоскопически, рентгенологически. Группу контроля составили условно здоровые люди (258(65,9%) мужчин и 133(34,1%) женщины, всего 391 человек; средний возраст 64 ± 9 лет), не имеющие на момент обследования онкологических заболеваний в анамнезе.

Для исследования были выбраны 4 полиморфизма генов системы фолатного цикла (*MTHFR*: 677 C>T

(Ala222Val); *MTHFR*: 1298 A>C (Glu429Ala); *MTR*: 2756 A>G (Asp919Glu); *MTRR*: 66 A>G (Ile22Met)), ассоциированных, согласно данным литературы, с различными онкологическими заболеваниями.

Экстракция геномной ДНК проводилась из ЭДТА-стабилизированной цельной крови с использованием набора реагентов «Проба ГС-Генетика» («ДНК-Технология», Россия), определение аллельных вариантов указанных генов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления, согласно инструкции к тест-системе «Генетика метаболизма фолатов» («ДНК-Технология», Россия). Регистрацию и учёт результатов амплификации проводили с помощью ДНК-амплификатора в реальном времени ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10.0. Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие распределению Харди–Вайнберга с помощью он-лайн сервиса oege.org/software/hardy-weinberg.html. Сравнение частот генотипов в группах больных и здоровых проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали с использованием критерия отношения шансов (OR – odd ratio). OR указан с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение

Результаты распределения частот генотипов в группах больных и в группе контроля представлены в табл. 1. При оценке соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга в исследуемых выборках было выявлено, что данному равновесию соответствовало соотношение частот генотипов по всем локусам всех четырёх генов и в контрольной группе, и в группе пациентов с онкопатологией различной локализации, кроме гена *MTRR* у больных раком тела матки. Частота распространения полиморфных вариантов генов *MTHFR* и *MTR* в группах онкологических пациентов соответствует данным о распространённости этих полиморфизмов в популяции Западной и Восточной Сибири, а также некоторых европеоидных популяций [2–5], а по гену *MTRR* гетерозиготный полиморфизм A/G и гомозиготный G/G у больных раком матки встречается чаще. Выявленные отклонения от закона Харди–Вайнберга можно рассматривать и как случайные (размер выборки) и как возникшие за счёт увеличения носителей генотипа A/G и G/G гена *MTRR*, что может быть признаком влияния данных полиморфизмов на формирование патологического процесса в данной группе пациентов.

В настоящем исследовании изучены полиморфные варианты четырёх генов фолатного цикла. Ген *MTHFR* кодирует аминокислотную последовательность фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, – он катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, являющегося основной циркулирующей формой фолата. Существует ряд аллельных вариантов гена *MTHFR*. Наиболее изученным является полиморфизм 677 C>T (Ala222Val)

Таблица 1

Распределение частот генотипов исследуемых генов во всех изучаемых группах

Ген/генотипы и аллели	Группа контроля (n = 391)	χ^2 , d.f.=1	РТМ (n = 47)	χ^2 , d.f.=1	РШМ (n = 42)	χ^2 , d.f.=1	РМЖ (n = 24)	χ^2 , d.f.=1	РПЖ (n = 157)	χ^2 , d.f.=1	РЛ (n = 54)	χ^2 , d.f.=1	
<i>MTHFR</i> : 677 C>T (Ala222Val)	C/C	0,519(203)	0,625(29)		0,595(25)		0,5(12)		0,516(81)		0,389(21)		
	C/T	0,407(159)	0,98	0,333(16)	0,01	0,333(14)	0,28	0,375(9)	0,39	0,42(66)	0,51	0,556(30)	3,38
	T/T	0,074(29)		0,042(2)		0,071(3)		0,125(3)		0,064(10)		0,056(3)	
<i>MTHFR</i> : 1298 A>C (Glu429Ala)	A/A	0,419(164)		0,354(17)		0,5 (22)		0,417(10)		0,452(71)		0,537(29)	
	A/C	0,458(179)	0,01	0,542(26)	1,84	0,381(16)	0,19	0,542(13)	1,63	0,459(72)	0,5	0,352(19)	1,06
<i>MTR</i> : 2756 A>G (Asp919Glu)	C/C	0,123(48)		0,104(4)		0,119 (4)		0,042(1)		0,089(14)		0,111(6)	
	A/A	0,611(239)		0,563(27)		0,643(27)		0,625(15)		0,573(90)		0,63(34)	
	A/G	0,356(139)	1,79	0,417(19)	1,28	0,33(14)	0,24	0,333(8)	0,01	0,363(57)	0,06	0,352(19)	0,82
<i>MTRR</i> : 66 A>G (Ile22Met)	G/G	0,033(13)		0,021(1)		0,027(1)		0,042(1)		0,064(10)		0,019(1)	
	A/A	0,177(69)		0,104(5)		0,143(6)		0,125(3)		0,21(33)		0,13(7)	
	A/G	0,537(210)	2,98	0,646(30)	4,39*	0,5(21)	0,1	0,5(12)	0,11	0,478(75)	0,19	0,537(29)	0,79
	G/G	0,286(112)		0,25(12)		0,357(15)		0,375(9)		0,312(49)		0,333(18)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: РТМ – рак тела матки; РШМ – рак шейки матки; РМЖ – рак молочной железы; РПЖ – рак предстательной железы; РЛ – рак лёгкого; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона использован для теста на соответствие закону Харди–Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; * – отклонение от закона Харди–Вайнберга.

(международный идентификационный номер rs1801133), он характеризуется точечной мутацией с заменой цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677 гена *MTHFR*. У лиц, гетерозиготных по данной мутации, отмечается снижение активности фермента до 35%, у гомозигот – до 70% [6]. Другим полиморфным вариантом гена *MTHFR* является 1298 A>C (Glu429Ala) (rs1801131). Полиморфизм 1298 A>C приводит к точечной замене глутамин на аланин в регуляторном домене фермента, что сопровождается незначительным снижением его активности. В отличие от полиморфизма 677 C>T гетерозиготность и гомозиготность по мутации 1298 A>C не сопровождается повышением концентрации общего гомоцистеина в крови. Однако лица, имеющие комбинацию гетерозиготности данных аллелей гена *MTHFR*, как правило, имеют биохимический профиль гомозиготных носителей мутантного аллеля 677 C>T, а именно – повышение уровня гомоцистеина и снижение уровня фолатов в крови [6, 7].

Метионинсинтаза (*MTR*) – витамин B₁₂-зависимый фермент, катализирующий реметелирование гомоцистеина в метионин. *MTR* имеет решающее значение для поддержания адекватного количества внутриклеточного метионина – незаменимой аминокислоты и предшественника S-аденозилметионина (SAM). SAM является важным донором метильных групп, участвующих в многочисленных процессах метилирования, включая метилирование ДНК. *MTR* также необходима для поддержания внутриклеточного пула фолатов и за счет этого – оптимальной концентрации гомоцистеина. В гене *MTR* описан полиморфизм в позиции 2756 A>G (Asp919Glu) (rs1805087) в сайте связывания фермента. Данный полиморфизм приводит к замене аспарагиновой кислоты на глицин. Снижение функциональной активности фермента в результате данной замены вызывает гипометионинемия и гипергомоцистеинемия [8].

Ген *MTRR* кодирует фермент, необходимый для поддержания активности метионинсинтазы, – редуктазу метионинсинтазы. Полиморфизмом гена *MTRR* является 66 A>G (Ile22Met) (rs1801394) – точная замена аденина (А) на гуанин (Г) в позиции 66 [9]. Данный полиморфизм является одним из наиболее распространенных и в 4 раза снижает активность фермента, уменьшая его сродство к *MTR*, тем самым повышая риск развития гипергомоцистеинемии. Увеличение содержания гомоцистеина является маркером гипометилирования ДНК – ранним среди последовательности событий, приводящих к развитию рака. Подобно *MTR*, редуктаза метионинсинтазы является ключевым ферментом для биосинтеза метионина – предшественника реакции метелирования ДНК и других молекул, а также для восстановления тетрагидрофолата, необходимого для синтеза нуклеотидов. Изменения в этом ферменте могут существенно влиять на метилирование, синтез и восстановление ДНК.

В нашем исследовании, частоты встречаемости аллельных вариантов исследованных полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* статистически не различались между группами больных раком различной локализации и условно здоровых лиц. Также не было обнаружено ассоциации полиморфизмов *MTHFR* (C677T, A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G) с риском развития РМЖ, раком тела и шейки матки, РПЖ и раком лёгкого (табл. 2, 3). Результаты метаанализов, объединявших до 10 исследований по одной или нескольким локализациям опухолевого процесса, свидетельствуют о том, что данные о связи того или иного полиморфного варианта генов системы фолатного цикла и риска развития рака являются противоречивыми и неоднозначными.

Так, например, среди результатов исследования ассоциации полиморфизмов гена *MTHFR* и риска развития РМЖ существуют данные, показывающие

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых генов у пациентов с раком матки и молочной железы и в группе контроля

Ген/генотипы и аллели	Группа контроля n (%)	PTM n (%)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)	PIIM n (%)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)	PMЖ n (%)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)
<i>MTHFR</i> : 677 C>T (Ala222Val)	C/C	68 (51,1)	29 (62,5)	1,7 (> 0,05)	25 (59,5)	0,95 (> 0,05)	0,68 (> 0,05)	12 (50,0)	0,68 (> 0,05)	1,15 (0,56–2,4)
	C/T	55 (41,4)	16 (33,3)		14 (33,3)			9 (37,5)		
	T/T	10 (7,5)	2 (0,42)		3 (7,1)			3 (12,5)		
	C	191 (71,8)	74 (79,2)	1,37 (0,24)	0,68 (0,37–1,25)	64 (76,2)	0,42 (0,52)	0,79 (0,43–1,45)	33 (68,8)	0,06 (0,79)
	T	75 (28,2)	20 (20,8)			20 (23,8)			15 (31,3)	
<i>MTHFR</i> : 1298 A>C (Glu429Ala)	A/A	54 (40,6)	17 (35,4)	1,8 (> 0,05)	22 (50)	1,9 (> 0,05)	1,99 (> 0,05)	10 (41,7)	1,99 (> 0,05)	0,78 (0,38–1,6)
	A/C	60 (45,1)	26 (54,2)		16 (38,1)			13 (54,2)		
	C/C	19 (14,3)	4 (10,4)		4 (11,9)			1 (4,2)		
	A	168 (63,2)	60 (62,5)	0,005 (1)	0,97 (0,58–1,63)	60 (69,0)	1,57 (0,21)	0,68 (0,39–1,2)	33 (68,8)	0,34 (0,56)
	C	98 (36,8)	34 (37,4)			24 (31,0)			15 (31,3)	
<i>MTR</i> : 2756 A>G (Asp919Glu)	A/A	78 (58,7)	27 (56,3)	0,6 (> 0,05)	27 (66,7)	0,8 (> 0,05)	0,12 (> 0,05)	15 (62,5)	0,12 (> 0,05)	0,88 (0,38–1,9)
	A/G	49 (36,8)	19 (41,7)		14 (31,0)			8 (33,3)		
	G/G	6 (4,5)	1 (2,0)		1 (2,4)			1 (4,2)		
	A	205 (77,0)	73 (77,1)	0,005 (1)	0,96 (0,53–1,76)	68 (82,1)	0,36 (0,55)	0,79 (0,41–1,52)	38 (79,2)	0,02 (0,89)
	G	61 (23,0)	21 (22,9)			16 (17,9)			10 (20,8)	
<i>MTRR</i> : 66 A>G (Ile22Met)	A/A	23 (17,3)	5 (10,4)	1,5 (> 0,05)	6 (14,3)	0,98 (> 0,05)	1,02 (> 0,05)	3 (12,5)	1,02 (> 0,05)	1,35 (0,68–2,6)
	A/G	73 (54,9)	30 (64,4)		21 (50,0)			12 (50,0)		
	G/G	37 (27,8)	12 (25,0)		15 (35,7)			9 (37,5)		
	A	119 (44,7)	40 (42,7)	0,06 (0,8)	1,09 (0,66–1,8)	33 (39,3)	0,56 (0,45)	1,25 (0,73–2,12)	18 (37,5)	0,59 (0,44)
	G	147 (55,3)	54 (57,3)			51 (60,7)			30 (62,5)	

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей у пациентов с раком легких, раком предстательной железы и в группе контроля

Ген/генотипы и аллели	Группа контроля n (%)	РПЖ n (%)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)	ПЛ n (%)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)	
<i>MTHFR</i> : 677 C>T (Ala222Val)	C/C	137 (53,1)	81 (51,6)	0,089 (> 0,05)	21 (38,9)	4,3 (> 0,05)	1,38 (0,86–2,2)	
	C/T	105 (40,7)	66 (42,0)		30 (55,6)			
	T/T	16 (6,2)	10 (6,4)		3 (5,6)			
	C	379 (73,5)	228 (72,6)	0,03 (0,85)	1,04 (0,75–1,44)	72 (66,7)	1,73 (0,18)	
	T	137 (26,5)	86 (27,4)			36 (33,3)		
<i>MTHFR</i> : 1298 A>C (Glu429Ala)	A/A	110 (42,6)	71 (45,2)	3,01 (> 0,05)	29 (53,7)	2,76 (> 0,05)	0,71 (0,44–1,15)	
	A/C	110 (42,6)	72 (45,9)		19 (35,2)			19 (35,2)
	C/C	38 (14,8)	14 (8,9)		6 (11,1)			6 (11,1)
	A	330 (63,9)	214 (68,2)	1,34 (0,25)	0,83 (0,61–1,13)	77 (71,3)	1,81 (0,18)	
	C	186 (36,1)	100 (31,8)			31 (28,7)		
<i>MTR</i> : 2756 A>G (Asp919Glu)	A/A	161 (62,4)	90 (57,3)	3,65 (> 0,05)	34 (63,0)	0,355 (> 0,05)	0,95 (0,55–1,66)	
	A/G	90 (34,9)	57 (36,3)		19 (35,2)			19 (35,2)
	G/G	7 (2,7)	10 (6,4)		1 (1,9)			1 (1,9)
	A	412 (79,8)	237 (75,5)	1,94 (0,16)	1,28 (0,91–1,82)	87 (80,6)	0,002 (0,97)	
	G	104 (20,2)	77 (24,5)			21 (19,4)		
<i>MTRR</i> : 66 A>G (Ile22Met)	A/A	46 (17,8)	33 (21,0)	1,21 (> 0,05)	7 (13,0)	0,97 (> 0,05)	1,2 (0,77–1,88)	
	A/G	137 (53,1)	75 (47,8)		29 (53,7)			29 (53,7)
	G/G	75 (29,1)	49 (31,2)		18 (33,3)			18 (33,3)
	A	229 (44,4)	141 (44,9)	0,006 (0,94)	0,97 (0,73–1,3)	43 (39,8)	0,58 (0,45)	
	G	287 (55,6)	173 (55,1)			65 (60,2)		

значительную связь между гомозиготным или гетерозиготным носительством С677Т и увеличением шанса развития данного заболевания. Но эта связь была значимой не для всей группы обследованных пациентов, а только для подгруппы женщин в пременопаузе [10]. Различия в эффекте влияния данного полиморфизма показаны также и для разных популяционных групп – наблюдается в популяции женщин Восточной Азии, в европейской популяции данных о влиянии нет [11]. В другом метаанализе, включающем 6084 пациентов с РМЖ из 6 разных исследований, показано отсутствие ассоциации полиморфных вариантов генов *MTR* и *MTRR* с риском развития РМЖ [12]. В случае рака шейки матки проведенные эпидемиологические исследования также оказались противоречивыми в отношении роли фолатов в этиологии дисплазии шейки матки и последующего развития инвазивного рака [13, 14].

Для изучения роли полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла в развитии рака лёгких проведено большое исследование случай–контроль среди 1051 больного раком лёгких. Показано, что по сравнению с нормальным генотипом гена *MTHFR* носительство генотипа 1298СС ассоциировалось со значительно повышенным риском рака лёгких, а генотип *MTHFR* 677ТТ был связан со значительно уменьшенным риском рака лёгкого у женщин. Дальнейший анализ показал наличие взаимодействия между полиморфизмом *MTHFR* С677Т и диетическим приемом витаминов В₆, В₁₂ и метионина у женщин и между полиморфизмами *MTHFR* С677Т и А1298С и курением табака у мужчин. Иначе говоря, полиморфизмы гена *MTHFR* могут способствовать риску развития рака лёгких и модифицировать риск, связанный с диетой и воздействием окружающей среды в зависимости от пола [15].

Исследования проводились также и у больных РПЖ. Обнаружено, что генотипы *MTHFR* 677ТТ и 1298СС связаны примерно с 40% снижением риска развития РПЖ по сравнению с генотипами 677СС и 1298АА. Комбинированные варианты генотипов 1298АС + 677СС были связаны с 30% снижением риска развития РПЖ [16]. Однако имеются данные, свидетельствующие о повышении риска развития РПЖ в 2,2 раза у носителей 677СТ [17].

Таким образом, несмотря на базовую тождественность патогенеза рассмотренных онкологических заболеваний (нестабильность генома за счёт нарушения процессов метилирования ДНК в результате действия полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла), полученные в нашем исследовании результаты и результаты анализа данных литературы не позволяют сделать вывод о значительном вкладе данного явления в риск развития рака. По-видимому, у лиц, входящих в изучаемые группы, происходит незначительное снижение активности ферментов, кодируемых полиморфными аллелями. Это в результате не приводит к выраженным нарушениям фолатного цикла. Следует также учитывать уровень потребления фолатов и витаминов группы В, так как при нормальном их поступлении в организм наличие одного или нескольких полиморфизмов в данной системе генов, вероятно, будет оказывать менее выраженное влияние на процессы метилирования. Также для каждого случая рака рассмотренных локализаций существуют более «очевидные» факторы риска,

такие как пол, образ жизни, наследственность, гены предрасположенности (*BRCA*, *GSTT*, *GSTP* и т. п.), наличие инфицирования вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска в случаях рака шейки матки и др. В нашем исследовании, как и в большинстве данных литературы, рассматривался изолированный вклад ожидаемых нарушений метаболизма фолатов, возникающих из-за сниженной функциональной активности белковых продуктов, вовлеченных в этот метаболизм полиморфных генов. В действительности же развитие опухолевого процесса всегда является результатом совокупного действия множества факторов.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации генотипов *MTHFR* 677СТ, 677ТТ, 1298АС, 1298СС и аллелей 677Т, 1298С с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки в изучаемых группах пациентов. Полиморфные генотипы 2756АG, 2756GГ гена *MTR*, как и 66АG, 66GГ гена *MTRR* и их полиморфные аллели 2756G, 66G также не были связаны с риском развития исследованных раков. Вероятно, полиморфизм данных генов вызывает незначительное снижение активности экспрессируемых ими ферментов *in vivo*. Иначе говоря, полиморфные варианты генов фолатного цикла являются неспецифическим фактором риска развития онкопатологии и без учёта совокупного вклада нескольких факторов риска, изолированное их исследование не может применяться в качестве скринингового для выявления предрасположенности к онкологическим заболеваниям в изучаемой популяции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013; 4: 39–43.
2. Вайнер А.С., Воронина Е.Н., Кострыкина Н.А., Филипенко М.Л. Полиморфные варианты генов фолатного цикла в популяции жителей Новосибирска. *Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина*. 2008; 6(2): 13–9.
3. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Колесников С.И., Калужная О.В. Распространенность полиморфизма 2756А>G гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014; 6(100): 108–10.
4. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015; 1: 29–34.
5. Sharp L., Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(5): 423–43.
6. Levin B.L., Varga E. *MTHFR*: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J. Genet. Counsel.* 2016; 25: 901–11.
7. Robien K., Ulrich C.M. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(7): 571–82.

8. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014; 533(1): 11–20.
9. Olteanu H., Munson T., Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry*. 2002; 41(45): 13378–85.
10. Zintzaras E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis. *Clinical Genetics*. 2006; 69(4): 327–36.
11. Qi X., Ma X., Yang X., Fan L., Zhang Y., Zhang F. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer risk: A meta-analysis from 41 studies with 16,480 cases and 22,388 controls. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 123(2): 499–506.
12. Hu J., Zhou G.W., Wang N., Wang Y.J. MTRR A66G polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124(3): 779–84.
13. Goodman M.T., McDuffie K., Hernandez B., Wilkens L.R., Bertram C.C., Killeen J. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10(12): 1275–80.
14. Tomita L.Y., D'Almeida V., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism modify the association of dietary and circulating folate and vitamin B-6 with cervical neoplasia. *Nutr.* 2013; 143(12): 2007–14.
15. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R. et al. Sex differences in risk of lung cancer associated with methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14(6): 1477–84.
16. Safarinejad M.R., Shafiei N., Safarinejad S. Relationship between three polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T, A1298C and G1793A) gene and risk of prostate cancer: a case-control study. *Prostate*. 2010; 70(15): 1645–57.
17. Lopez-Cortes A., Jaramillo-Koupermann G., Munoz M.J., Cabrera A., Echeverria C., Rosales F. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the Ecuadorian population. *Am. J. Med. Sci.* 2013; 346(6): 447–54.
4. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P. Distribution of genes of the folate cycle in the population of adolescents in Barnaul, Altai Territory. *Mother and child in Kuzbass*. 2015; 1: 29–34. (in Russian)
5. Sharp L., Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(5): 423–43.
6. Levin B.L., Varga E. MTHFR: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J. Genet. Counsel.* 2016; 25: 901–11.
7. Robien K., Ulrich C.M. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(7): 571–82.
8. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014; 533(1): 11–20.
9. Olteanu H., Munson T., Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry*. 2002; 41(45): 13378–85.
10. Zintzaras E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis. *Clinical Genetics*. 2006; 69(4): 327–36.
11. Qi X., Ma X., Yang X., Fan L., Zhang Y., Zhang F. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer risk: A meta-analysis from 41 studies with 16,480 cases and 22,388 controls. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 123(2): 499–506.
12. Hu J., Zhou G.W., Wang N., Wang Y.J. MTRR A66G polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124(3): 779–84.
13. Goodman M.T., McDuffie K., Hernandez B., Wilkens L.R., Bertram C.C., Killeen J. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10(12): 1275–80.
14. Tomita L.Y., D'Almeida V., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism modify the association of dietary and circulating folate and vitamin B-6 with cervical neoplasia. *Nutr.* 2013; 143(12): 2007–14.
15. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R. et al. Sex differences in risk of lung cancer associated with methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14(6): 1477–84.
16. Safarinejad M.R., Shafiei N., Safarinejad S. Relationship between three polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T, A1298C, and G1793A) gene and risk of prostate cancer: a case-control study. *Prostate*. 2010; 70(15): 1645–57.
17. Lopez-Cortes A., Jaramillo-Koupermann G., Munoz M.J., Cabrera A., Echeverria C., Rosales F. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the Ecuadorian population. *Am. J. Med. Sci.* 2013; 346(6): 447–54.

REFERENCES

1. Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Odenbakh L.A., Efre-mova I.V. The role of DNA methylation and the state of folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4: 39–43. (in Russian)
2. Vainer A.S., Voronina E.N., Kostyukina N.A., Filipenko M.L. Polymorphic variants of folate cycle genes in the population of Novosibirsk. *Bulletin of NSU. Series: biology, clinical medicine*. 2008; 6 (2): 13–9. (in Russian)
3. Ievleva K.D., Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kalyuzhnaya O.V. Prevalence of polymorphism 2756 A>G of methionine synthase gene in populations of Eastern Siberia. *Bulletin VSSC of the RAMS*. 2014; 6 (100): 108–10. (in Russian)

Поступила 12.05.17
Принята к печати 22.06.17