

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. ЕРМОЛЕНКО¹, Н.А. ЗАРУБИНА², И.А. СЕЛЕЗНЕВА², Т.В. СИНКИНА²,
С.А. ТЕРЕХОВА², А.Ф. ЛАЗАРЕВ², В.Д. ПЕТРОВА², М.Л. ФИЛИПЕНКО¹

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск¹
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул²*

Актуальность. Рак молочной железы является самой распространенной причиной смертности от онкологических заболеваний у женщин в возрасте 40-69 лет. Известные факторы риска объясняют только одну треть случаев заболевания. Нарушения в работе ферментов, участвующих в детоксикации канцерогенных веществ, и ферментов, участвующих в обмене реактивных производных кислорода, могут потенциально увеличивать риск возникновения раковых клеток. В физиологических условиях реактивные производные кислорода образуются как побочные продукты нормального обмена веществ, которые затем удаляются антиоксидантными ферментами – супероксиддисмутазами (SODs), каталазой (CAT) и глутатион-пероксидазами (GPXs). Полиморфные варианты генов, влияющие на энзиматическую активность ферментов, могут изменять риск развития онкологических заболеваний.

Цель – исследование распространенности полиморфных вариантов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз M1, P1, T1 (GSTM1(делеция), GSTP1(rs1695, Pе105Val), GSTT1(делеция)) и генов ферментов антиоксидантной защиты (MnSOD(rs4880, Val16Ala) и GPX1(rs1050450, Pro198Leu), среди жительниц Алтайского края, больных раком молочной железы.

Материал и методы. ДНК была выделена из крови 960 женщин, больных раком молочной железы (290 образец – семейная форма, 670 – спорадическая), и 480 женщин без онкологических заболеваний в анамнезе. Для генотипирования использовался метод полимеразной

цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TagMan зондов (GSTP1, MnSOD, GPX1) или интеркалирующего красителя SYBRGreen (GSTM1, GSTT1). Достоверность различий между группами по частотам генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 .

Результаты. Частоты встречаемости генотипов всех рассматриваемых генов в исследуемой и контрольной группах соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. Полученные нами частоты встречаемости генотипов исследуемых генов в контрольной группе не отличались от таковых, опубликованных ранее для представителей европеоидной расы, проживающих в Европе.

Было показано, что носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 является протективным в отношении спорадического рака молочной железы (OR=0.74 (95% CI .0.58-0.94), p=0.012). Нами не было обнаружено значимых ассоциаций полиморфных локусов GSTM1(del), GSTP1 (rs1695), GSTT1(del) и MnSOD(rs4880) с увеличением риска развития семейного или спорадического рака молочной железы. Однако не исключено, что модифицирующее влияние данных генов на риск развития рака молочной железы может проявляться при носительстве совокупности нескольких полиморфных вариантов нескольких генов, вовлеченных в метаболизм реактивных производных кислорода и в метаболизм ксенобиотиков. Мы не оценивали эти параметры в настоящем исследовании, предполагается продолжить данную работу и оценить упомянутые факторы.