

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Семетей кызы Айгул¹, Исакова Ж.Т.², Макимбетов Э.К.¹, Кудайбергенова И.О.³, Камарли З.П.¹

¹ Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, e-mail: aigul9206@mail.ru, makimbetovemil@rambler.ru, zkamarli@mail.ru;

² Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, e-mail: jainagul@mail.ru;

³ Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек, email: akhunbaev@kgma.kg

Целью исследования является определение связи между однонуклеотидными последовательностями (ОНП) генов предрасположенности к раку молочной железы (PMЖ) и риском развития PMЖ. Были исследованы следующие полиморфизмы: p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNF). Исследование проведено по типу случай-контроль и включает 201 женщину кыргызской этнической группы, из которых 99 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы (исследуемая группа) и 102 женщины без онкологической патологии (контрольная группа). Генотипирование проводили методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). Для статистического анализа использовали метод ANOVA, точный критерий Фишера и расчет отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом. В ходе исследования было обнаружено, что генотип Arg194Arg полиморфизма p.Arg194Trp (XRCC1) ассоциирован с развитием PMЖ до 50 лет (p=0,017), а также у женщин в пременопаузе (p=0,005). Наличие аллеля 194Trp повышает риск развития PMЖ после 50 лет (p=0,017), а также у женщин с высоким значением ИМТ (>25) (p=0,003). Генотип CT полиморфного локуса p.Val353Ala (HMMR) является протективным и ассоциирован с низким риском развития PMЖ в кыргызской популяции [ОШ=0,481, 95%ДИ 0,272 – 0,850, p=0,011]. Так же, как сочетание генотипов Arg/Trp//Trp/Trp (p.Arg194Trp (XRCC1)//CT (p.Val353Ala (HMMR) (ОШ=0,385 [0,178-0,823], p=0,005), сочетание генотипов CT (p.Val353Ala (HMMR) //TT (p.38444T>G (Palb2) (ОШ=0,459 [0,259-0,814], p=0,007), CT (p.Val353Ala (HMMR)//GG (p.aG308A (TNFa) (ОШ=0,546 [0,298-0,999], p=0,048) является протективным фактором. Результаты показывают, что генетические полиморфизмы влияют на риск развития PMЖ в кыргызской популяции.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетические полиморфизмы, XRCC1, Palb2, HMMR, TNF, кыргызская популяция.

GENETIC POLYMORPHISM OF BREAST CANCER IN KYRGYZ POPULATION

Semetey kyzy Aigul¹, Isakova J.T.², Makimbetov E.K.¹, Kudaibergenova I.O.³, Kamarli Z.P.¹

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: aigul9206@mail.ru, makimbetovemil@rambler.ru, zkamarli@mail.ru;

² Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, email: jainagul@mail.ru;

³ Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, email: akhunbaev@kgma.kg

Aim: The aim of the study was to determine the relationships between single nucleotide polymorphisms of breast cancer susceptibility genes and risk of breast cancer. The following polymorphisms were studied: p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNF). This was a case-control study of 201 Kyrgyz females with a morphologically verified breast cancer (N=99) and 102 controls. The genotyping was performed by using restriction fragment length polymorphism assay. The ANOVA method, Fisher's exact test and Odds ratio with 95% confidence interval were used for statistical analysis. The Arg194Arg genotype of p.Arg194Trp (XRCC1) polymorphism was associated with breast cancer in women before 50 years of age (p=0,017) and in premenopausal women (p=0,005). The allele 194Trp was associated with breast cancer in women after 50 years of age (0,017) and in women with high body mass index (>25) (p=0,003). The genotype CT of p.Val353Ala (HMMR) polymorphism was defined as protective factor [OR=0,481, [0,272 – 0,850], p=0,011]. As well as combination of genotypes Arg/Trp//Trp/Trp (p.Arg194Trp (XRCC1)//CT (p.Val353Ala (HMMR) (OR=0,385 [0,178-0,823], p=0,005), CT (p.Val353Ala (HMMR) //TT (p.38444T>G (Palb2) (OR=0,459 [0,259-0,814], p=0,007), CT (p.Val353Ala (HMMR)//GG (p.aG308A (TNFa) (OR=0,546 [0,298-0,999], p=0,048) are protective factors and associated with low risk of breast cancer in Kyrgyz population. Results of the study show that genetic polymorphisms have an impact on breast cancer risk in Kyrgyz population.

Keywords: breast cancer, genetic polymorphisms, XRCC1, Palb2, HMMR, TNF, Kyrgyz population.

Во всем мире в 2018 г. было диагностировано 2,1 млн новых случаев РМЖ [1]. В Кыргызстане за 2017 г. заболеваемость РМЖ составила 18,6 на 100 000 населения (по данным Национального центра онкологии и гематологии, г. Бишкек), при этом уже не первый год РМЖ является самой часто встречающейся опухолью у женщин. РМЖ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, заболеванием со значительным генетическим компонентом. Индивидуальная репарационная способность клетки (следовательно, предрасположенность к раку) определяется аллелями генов, кодирующих белки репарации. Обнаружение таких аллелей полиморфных вариантов генов в отдельных популяциях позволит выявлять группы высокого генетического риска, работа с которыми должна стать основой профилактики РМЖ. Так, популяционное исследование полиморфизмов генов репарации ДНК, проведенное в Польше, обнаружило, что аллели XRCC1-Gln (OR 6.37; 95% CI 4.86–8.35, $p < .0001$), hMSH2-Asp (OR 4,41; 95% CI 3,43–5,67, $p < .0001$), XPD-Gln (OR 2,56; 95% CI 2,02–3,25, $p < .0001$) and RAD51-T genes (OR 1,44; 95% CI 1,15–1,80, $p=0,002$) ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ [2]. Другое исследование, включающее 362 пациента с наличием мутаций в гене Palb2, показало, что риск развития РМЖ у носителей мутаций Palb2 был в 8–9 раз выше по сравнению с общей популяцией среди пациентов моложе 40 лет, в 6–8 раз выше – среди пациентов 40–60 лет и в 5 раз выше – у пациентов старше 60 лет [3]. Исследование полиморфизмов генов XRCC1, MDM2, TP53 у женщин с РМЖ кыргызской популяции обнаружило аллели и генотипы, повышающие риск РМЖ более чем в 3 раза по сравнению с общей популяцией: аллель 399Gln (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35), генотип Arg399Gln гена XRCC1 (ОШ 2,77; 95% ДИ 1,60–4,80), сочетание гетерозиготных генотипов Arg399Gln/Arg72Pro генов XRCC1/TP53 (ОШ 3,98; 95% ДИ 1,57–10,09), Arg399Gln/T309G генов XRCC1/MDM2 (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,18–7,56), Arg399Gln/Arg72Pro/T309G генов XRCC1/TP53/MDM2 (ОШ 6,40; 95% ДИ 1,18–34,63) [4]. Для составления целостной картины генетического полиморфизма РМЖ в кыргызской популяции необходимо также исследование других генов, ассоциированных с РМЖ. Так, наше исследование включает изучение полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF- α . Ген XRCC1 (X-ray repair cross-complementing gene) является основным геном эксцизионной репарации оснований (base excision repair (BER) и репарации одноцепочечных разрывов ДНК (single-strand break repair (SSBR)). Дефицит/мутации XRCC1 ассоциированы с развитием некоторых злокачественных опухолей, включая РМЖ. Более того, РМЖ с мутацией XRCC1 характеризуется агрессивным фенотипом, высоким риском рецидива, а также чувствительностью к ингибитору PARP1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1) – Олапарибу [5]. Ген Palb2 (partner and localizer of BRCA2) участвует в процессе репарации ДНК путем

взаимодействия с геном BRCA2 (breast cancer 2). Ген HMMR (Hyaluronan Mediated Motility Receptor) относится к генам низкой пенетрантности. Повышение экспрессии HMMR в отдельных популяциях ассоциировано с высокой пролиферативной активностью и плохим прогнозом РМЖ [6]. Ген TNF-а (tumor necrosis factor а) кодирует ключевой провоспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и играющий важную роль в развитии злокачественных опухолей [7].

Целью настоящего исследования является изучение роли генетических полиморфизмов p.Arg194Trp гена XRCC1, p.38444T>G гена Palb2, p.Val353Ala гена HMMR, p.aG308A гена TNF в развитии рака молочной железы в популяции кыргызских женщин.

Материал и методы исследования. Исследование проведено по типу случай-контроль и включает 201 женщину кыргызской этнической группы, из которых 99 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы (исследуемая группа) и 102 женщины без онкологической патологии (контрольная группа). Исследуемая группа включает пациентов, получавших стационарное лечение в Национальном центре онкологии и гематологии и в КафМедЦентре (г. Бишкек, Кыргызская Республика). Средний возраст обследуемой этнически однородной популяции составил 48 лет (24–74).

После разъяснительной беседы и добровольного согласия в письменной форме всех обследуемых пациентов сделан забор 5 мл венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований. 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 рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Краткая характеристика исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Краткая характеристика исследованных ОНП

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 2.

Таблица 2

Структура праймеров для амплификации фрагментов полиморфных локусов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотида 5'>3'	Эндонуклеаза рестрикции	Ссылка
g.4682G>A (TNF α)	F: 5'-GGAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R: 5'-CTGTCTCGGTTTCTTCTCCATGGCG-3'	NcoI	[8]
p.Val353Ala (HMMR)	F: 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R: 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	MseI	[9]
g.38444T>G (PALB2)	F: 5'-TGTCCCACCCATAGAGTAGCA-3' R: 5'-CTCAACAGTTCCTAGACGGCA-3'	HinfI	[10]
p.Arg194trp (XRCC1)	F: 5'-GCCCCGtCCCAGGtA-3' R: 5'-AGCCCCAAGACCCtttCACt-3'	MspI	[11]

Амплификацию исследованных полиморфных сайтов проводили в 20 мкл реакционной смеси. В состав реакционной смеси входили: SynTaq-полимераза (ООО «Синтол», РФ); 10x 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. Наличие связи между генотипом и клинико-морфологическими характеристиками определялось с использованием χ^2 и с помощью построения четырехпольной таблицы. Для обнаружения ассоциации между генотипом и риском развития РМЖ рассчитывали отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом для каждого генотипа в отдельности и для всех возможных комбинаций генотипов. Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Основные клинико-морфологические данные пациентов, включая возраст, наследственный анамнез, индекс массы тела (ИМТ), гистологические подтипы, степень дифференцировки и распределение по стадиям, представлены в таблице 3. Распределение по стадиям заболевания проводилось согласно классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2018) (табл. 3).

Таблица 3

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%)
T3N1M0	6 (6,06%)
T3N2Mo	2 (2,06%)
T4N2Mo	4 (4,04%)
T4N3Mo	4 (4,04%)
T3N3M1	1 (1%)
T2NoM1	1 (1%)
T4N2M1	1 (1%)

*Ассоциации исследованных генотипов с клинико-морфологическими характеристиками
обследованных пациентов*

Возраст верификации диагноза. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил $48 \pm 9,8$ года. Нами были обнаружены достоверные различия во встречаемости генотипов полиморфного локуса p.Arg194Trp (XRCC1) у женщин с разным возрастом верификации диагноза. А именно, средний возраст пациентов с аллелем 194Trp локуса p.Arg194Trp (XRCC1) составляет 51,8 года (95% ДИ 48–55), тогда как при генотипе Arg194Arg средний возраст составляет 46 лет (95% ДИ 44–49) ($p=0,017$). Таким образом, генотип Arg194Arg ассоциируется с ранним возрастом наступления РМЖ (до 50 лет), тогда как аллель 194Trp повышает риск развития РМЖ после 50 лет.

Менопауза. Средний возраст наступления менопаузы в нашем исследовании составил 43 года, при этом менопауза наблюдалась у 33 пациенток (33,3%). Нами были выявлены статистически значимые различия между распределением генотипов полиморфного локуса p.Arg194Trp (XRCC1) у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов ($p=0,005$). Следовательно, у постменопаузальных пациентов генотип Arg/Arg встречается с частотой 52%, тогда как у пациентов до наступления менопаузы тот же генотип встречается с частотой 78,8% ($p=0,009$). Таким образом, генотип Arg194Arg достоверно значимо ассоциируется с развитием РМЖ у пременопаузальных пациентов ($p=0,005$). Следовательно, обнаружение генотипа Arg194Arg при молекулярно-генетическом тестировании пременопаузальных женщин является маркером повышенного риска развития РМЖ.

Индекс массы тела. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в нашем исследовании составило 26,19 [19,3–32]. Расчет ИМТ проводился при поступлении больных в стационар и рассчитывался по следующей формуле: ВЕС (кг) / РОСТ² (м).

Мы провели условное разделение пациентов на 2 группы:

- 1) группа с нормальным значением ИМТ (ИМТ=19–25): n=15;
- 2) группа с высоким значением (ИМТ>25): n=29.

Нами была обнаружена статистически значимая связь между частотой встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 и значением ИМТ. Так, генотип Arg194Arg одинаково часто встречается у женщин с нормальным и высоким значением ИМТ, тогда как генотипы Arg/Trp//Trp/Trp достоверно чаще встречаются у женщин с высоким ИМТ ($p=0,003$) (табл. 4). Таким образом, обнаружение генотипов Arg/Trp//Trp/Trp p.Arg194Trp (XRCC1) у женщин кыргызской популяции с высоким значением индекса массы тела может повышать риск развития РМЖ.

Таблица 4

Распределение генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) у больных РМЖ в зависимости от значения ИМТ и менопаузы

Полиморфизм	Генотип	ИМТ (19-25)	ИМТ (>25)	Всего	Р	Постменопауза	Пременопауза	Всего	Р
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	14 (31,8%)	14 (31,8%)	28	$p=0,003$	17 (17,1%)	52 (52,5%)	69	$p=0,005$
	Arg/Trp//Trp/Trp	1 (2,2%)	15 (34%)	16		16 (16,1%)	14 (14,1%)	30	
p.38444T>G (Palb2)	TT	14 (31,8%)	29 (65,9%)	43	$p=0,160$	30 (30,3%)	65 (65,6%)	95	$p=0,071$
	TG	1 (2,2%)	0	1		3 (3,03%)	1 (1%)	4	

p.Val353Ala (HMMR)	TT	8 (18,1%) 5 (11,3%)	12 (27,2%)	20	p=0,638	15 (15,1%) 9 (9,09%)	31 (31,3%)	46	p=0,410
	CT	2 (2,02%)	14 (31,8%)	19		9 (9,09%)	24 (24,2%)	33	
	CC		3 (6,8%)	5			11 (11,1%)	20	
g.4682G>A (TNFa)	AA//GA	6 (13,6%)	6 (13,6%)	12	p=0,173	9 (9,09%)	19 (19,1%)	28	p=0,875
	GG	9 (20,4%)	23 (52,2%)	32		24 (24,2%)	47 (47,4%)	71	

Для определения ассоциации исследованных генотипов с риском развития РМЖ мы рассчитали отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал для каждого генотипа и всех возможных комбинаций генотипов. Исследование показало, что генотип СТ полиморфного локуса p.Val353Ala (HMMR) является протективным и предупреждает развитие РМЖ в кыргызской популяции [ОШ=0,481, 95% ДИ 0,272–0,850, p=0,011]. Сочетания генотипов Arg/Trp//Trp/Trp (p.Arg194Trp (XRCC1)//CT (p.Val353Ala (HMMR) (ОШ=0,385 [0,178–0,823], p=0,005), генотипов СТ (p.Val353Ala (HMMR) //ТТ (p.38444Т>G (Palb2) (ОШ=0,459 [0,259–0,814], p=0,007), генотипов СТ (p.Val353Ala (HMMR)//GG (p.g308A (TNFa) (ОШ=0,546 [0,298–0,999], p=0,048) также являются протективными факторами и ассоциированы с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции (табл. 5, 6).

Таблица 5

Расчет ОШ для генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444Т>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa)

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости в исследуемой группе % (n)	Частота встречаемости в контрольной группе % (n)	ОШ	95% ДИ	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.38444Т>G (Palb2)	ТТ	95,9% (95)	97,05%(99)	0,720	0,157–3,301	0,720
	ТG	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

Таблица 6

Расчет ОШ для комбинаций генотипов полиморфных сайтов p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa)

Полиморфизм	Генотип	ОШ	95% ДИ	p
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.aG308A (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(TNFa)	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

Заклучение

Основные результаты проведенного исследования:

1. Гомозиготный генотип Arg194Arg полиморфизма p.Arg194Trp (XRCC1) ассоциирован с развитием РМЖ до 50 лет, а также у женщин в пременопаузе, тогда как наличие аллеля 194Trp повышает риск РМЖ после 50 лет.
2. Наличие генотипов Arg/Trp//Trp/Trp полиморфизма p.Arg194Trp (XRCC1) повышает риск РМЖ у женщин с высоким ИМТ (>25).
3. Генотип СТ полиморфизма p.Val353Ala (HMMR) является протективным в отношении риска РМЖ, так же как сочетание генотипов Arg/Trp//Trp/Trp (p.Arg194Trp (XRCC1)//CT (p.Val353Ala (HMMR)), CT (p.Val353Ala (HMMR)//TT (p.38444T>G (Palb2)), CT (p.Val353Ala (HMMR)//GG (p.aG308A (TNFa)).

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018. vol. 68. no 6. P.394–424.
2. Smolarz B., Michalska M., Samulak D., Romanowicz H., Wyciek L. Polymorphism of DNA repair genes in breast cancer. Oncotarget. 2019. vol. 10. no. 4. P. 527-535.
3. Antonis C.A., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J., Lee A., Subramanian D., Chir B., De Leeneer K., Fostira F., Tomiak E., Neuhausen S. L.. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. N. Engl. J. Med. 2014. vol. 371. P. 497-506.

4. Isakova J., Talaibekova E., Aldasheva N., Vinnikov D., Aldashev A. The association of polymorphic markers Arg399Gln of XRCC1 gene, Arg72Pro of TP53 gene and T309G of MDM2 gene with breast cancer in Kyrgyz females. *BMC Cancer*. 2017. vol. 13. no. 17(1). P. 758.
5. Ali R., Al-Kawaz A., Toss S.M., Green A.R., Miligy I.M., Mesquita K.A., Seedhouse C., Mirza S., Band V., Rakha E.A., Madhusudan S. Targeting PARP1 in XRCC1-Deficient Sporadic Invasive Breast Cancer or Preinvasive Ductal Carcinoma In Situ Induces Synthetic Lethality and Chemoprevention. *Cancer research, AACR*. 2018. vol. 78. no. 24. P. 6818-6827.
6. He Z., Mei L., Connell M., Maxwell C.A. Hyaluronan Mediated Motility Receptor (HMMR) Encodes an Evolutionarily Conserved Homeostasis, Mitosis, and Meiosis Regulator Rather than a Hyaluronan Receptor. *Cells*. 2020. vol. 9. no. 4. P. 819.
7. Zhang Q., Zhao G. S., Lin X.Y., Li X.H., Yang Z., Cui Y.F., Guan Q.L., Sun X.Y., Shen W., Xu T.A., Wang Q. S. Tumor necrosis factor alpha-238G/A polymorphism and risk of breast cancer. *Medicine*. 2017. vol. 96. no. 29. P. 7442.
8. Banday M.Z., Balkhi H.M., Hamid Z. Sameer A.S., Chowdri N.A., Haq E. Tumor necrosis factor- α (TNF- α)-308G/A promoter polymorphism in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population - a case control study in a detailed perspective. *Meta Gene*. 2016. vol. 9. P. 128–136.
9. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Вклад полиморфных вариантов р.Р72R (TP53) и р.V353A (HMMR) в генез спорадических случаев рака молочной железы // *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 4 (46). С. 40-46.
10. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной железы // *Экологическая генетика*. 2015. №4. С. 91–98.
11. Demokan S., Demir D., Suoglu Y., Kiyak E. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathol. oncol. res*. 2005. vol. 11. no 1. P. 22-25.