

3. Subnuclear proteomics in colorectal cancer: identification of proteins enriched in the nuclear matrix fraction and regulation in adenoma to carcinoma progression / J. Albrethsen [et al.] // *Mol Cell Proteomics*. — 2010. — Vol. 9. — P. 988–1005.

4. Rundhaug, J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / J. E. Rundhaug, // *J. Cell Mol.* — 2005. — Vol. 9. — P. 267–285.

5. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression / S. Jodele [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* — 2006. — Vol. 25. — P. 35–43.

6. Kalluri, R. Fibroblasts in cancer / R. Kalluri, M. Zeisberg // *Nat Rev Cancer*. — 2006. — Vol. 6. — P. 392–401.

7. O-Charoenrat, P. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck / P. O-Charoenrat, P. H. Rhys-Evans, S. A. Eccles // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2001. — Vol. 7. — P. 813–820.

8. Матриксные металлопротеиназы 2, 3, 13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком

толстой кишки / Е. С. Герштейн [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2008. — Т. 145, № 3. — С. 337–341.

9. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и послеоперационный прогноз при раке толстой кишки / Д. А. Головков [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии: кварталный научно-практический журнал*. — 2009. — № 2. — С. 52–55.

10. Ассоциированные с опухолью протеазы — прогностические маркеры колоректального рака / Е. С. Герштейн [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 10. — С. 5–10.

11. American Joint Committee on Cancer / F. L. Greene [et al.] // *AJCC Cancer Staging Manual*. — 6th ed. — New York: Springer-Verlag, 2002.

12. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in bile as a marker of liver metastasis in colorectal cancer / N. Okada [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2001. — Vol. 288, № 1. — P. 212–216.

Поступила 29.06.2015

УДК 575.117.5 575.113.2

### ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ p.P72R (TP53) И p.V353A (HMMR) В ГЕНЕЗ СПОРАДИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Н. Кипень<sup>1</sup>, С. Б. Мельнов<sup>1</sup>, Р. М. Смолякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова, г. Минск

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, г. Минск

**Цель:** изучить вклад полиморфных вариантов p.P72R (TP53) и p.V353A (HMMR) в генез спорадических форм рака молочной железы у пациентов из Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ, молекулярно-генетический анализ проводили с помощью ПДРФ-анализа и ПААГ-электрофореза.

**Результаты.** Проведен анализ полиморфных вариантов p.72R (TP53, rs1042522) и p.V353A (HMMR, rs299290) у пациентов с раком молочной железы из Республики Беларусь. Определены частоты распространенности генотипов и аллелей в группе пациентов с РМЖ и в группе сравнения, а также проведено сравнение полученных результатов с данными ESP Cohort Populations. Проанализирована связь результатов генотипирования с клинико-морфологическими характеристиками опухолей. Установлены статистически значимые различия ( $p = 0,029$ ) между частотой распространенности генотипа CC (TP53, p.R72P) и уровнем экспрессии Her-2/neu в группе пациентов с РМЖ. Генотип CT (HMMR, p.V353A) ассоциирован с эстрогенотрицательными опухолями молочной железы ( $p = 0,016$ ).

**Заключение.** Полиморфные варианты p.72R (TP53, rs1042522) и p.V353A (HMMR, rs299290) не оказывают существенного модифицирующего влияния на риск развития спорадических случаев рака молочной железы, но в то же время имеет место связь между наличием определенного генотипа и клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, полиморфизм, риск развития заболевания, TP53, HMMR, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, Her-2/neu, молекулярный подтип опухоли.

### THE CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS P.P72R (TP53) AND P.V353A (HMMR) IN THE GENESIS OF SPORADIC BREAST CANCER

V. N. Kipen<sup>1</sup>, S. B. Melnov<sup>1</sup>, R. M. Smolyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Sakharov Environmental University, Minsk

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, Minsk

**Aim:** to study the contribution of TP53 and HMMR genes to the genesis of sporadic forms of breast cancer in patients from Belarus.

**Material and methods.** The study included 169 patients with sporadic breast cancer, molecular genetic analysis was performed by RFLP analysis and PAGE electrophoresis.

**Results.** The polymorphic variants p.72R (TP53, rs1042522) and p.V353A (HMMR, rs299290) in patients with breast cancer from Belarus were analyzed. The frequencies of genotypes and alleles prevalence in patients with breast cancer (and in the comparison group) and compared the results with the data by ESP Cohort Populations. The relation of the results of genotyping to the clinical and morphological characteristics of the tumor was analyzed. The study revealed statistically significant differences ( $p = 0.029$ ) between the frequency of the prevalence of the geno-

type CC (*TP53*, p.R72P) and the level of expression of the Her-2/neu in the patients with breast cancer. The genotype CT (*HMMR*, p.V353A) is associated with estrogen-negative breast tumors ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion.** The polymorphic variants p.72R (*TP53*, rs1042522) and p.V353A (*HMMR*, rs299290) have no significant modifying effect on the risk of sporadic breast cancer, but at the same time, there is a link between the presence of a particular genotype and the clinical morphological characteristics of the tumor.

**Key words:** breast cancer, polymorphism, the risk of the disease development, TP53, HMMR, estrogen and progesterone receptors, Her-2/neu, molecular subtype of tumor.

### Введение

В последнее время все больше внимания уделяется поиску рак-ассоциированных генотипов в рамках полногеномных исследований (GWAS — Genome-wide association study). В то же время продолжают исследования по анализу роли уже известных патогенетически значимых полиморфных вариантов генов, задействованных в системах репарации, клеточного цикла, фолатного цикла, биотрансформации ксенобиотиков и др. Так, использование биоинформатических методов (например, MDR (Multifactor dimensionality reduction) или метод нейронных сетей) позволяет с новых позиций взглянуть на известные закономерности в механизмах канцерогенеза. Уже в 2007 г. М. А. Pujana et al. была использована стратегия нейросетевого моделирования для определения генов, потенциально связанных с повышенным риском развития рака молочной железы (PMЖ) [1]. В данном исследовании была показана вовлеченность гена *HMMR* (hyaluronan-mediated motility receptor, OMIM 600936), наряду с *SMC3* (structural maintenance of chromosomes 3, OMIM 606062) и *MAD1L1* (MAD1 mitotic arrest deficient-like 1, OMIM 602686), в процессы митоза. В частности, *SMC3* входит в состав мультимерного Cohesin-комплекса, который скрепляет сестринские хроматиды во время митоза, что приводит к надлежащему расхождению хромосом, а *MAD1L1* входит в состав белкового комплекса, предотвращающего наступление анафазы до образования правильно собранной метафазной пластинки [2, 3]. В этой же работе была показана связь *HMMR* с комплексом *BRCA1-BARD1* (breast cancer 1 gene, OMIM 113705; brca1-associated ring domain 1, OMIM 601593), а также с одним из ключевых регуляторов систем поддержания геномной стабильности *AURKA* (serine/threonine protein kinase 15, OMIM 603072). Роль некоторых полиморфных вариантов в гене *HMMR* в увеличении риска развития PMЖ была продемонстрирована в работе В. Kalmyrzaev et al. [4], а также в исследовании М. А. Pujana et al. [1].

Роль гена *TP53* в развитии онкопатологии известна давно, а первые исследования, посвященные связи однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) p.R72P (rs1042522) с риском развития PMЖ и последующей выживаемостью в зависимости от проводимых курсов лучевой и химиотерапии, были проведены более 10 лет назад [5–7].

### Цель

Определение роли ОНП p.V353A (*HMMR*, rs299290) и p.R72P (*TP53*, rs1042522) в увеличение риска развития PMЖ, а также поиск ассоциации генотипов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 169 пациентов со sporadic формой PMЖ. Возрастная медиана для пациентов с PMЖ на момент возникновения опухоли составила 45 лет (25-я перцентиль — 40,2 года, 75-я перцентиль — 48,2 года, возрастной интервал — 29,1–54,1 года).

Критериями отбора пациентов для исследования были: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1* (с.5238insC, с.185delAG, с.300T > G, с.4153delA), *BRCA2* (с.6174delT), *TP53* (p.R273C, p.R248W, p.R175H, p.R282W, p.R337H), *CHEK2* (с.1100delC, с.IVS2 + 1G > A) и *NBS1* (с.657del5); 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм PMЖ; 3) отсутствие ранней манифестации заболевания (из исследования были исключены 2 пациентки, возраст которых при постановке диагноза составлял 25,6 и 24,4 года). В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациента без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови, возрастная медиана составила 43,6 года (25-я перцентиль — 38,2 года, 75-я перцентиль — 48,5 года, возрастной интервал — 31,2–52,6 года). Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных PMЖ.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований.

Все образцы ДНК были выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью наборов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», РФ), а также с использованием метода водно-метанольной экстракции (methanol fixation method) по протоколу HC Johanson с модификациями [9].

Анализ ОНП p.V353A (rs299290) в гене *HMMR*, а также p.R72P (rs1042522) в гене *TP53* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе PeqLab Primus 96 Advanced (EU, Germany) с последующей обработкой соответствующими рестриктазами (метод полиморфизма длин рестрикции фрагментов — ПДРФ). Последовательности

олигонуклеотидов и характеристики ПЦР-продуктов и рестриктов (с указанием температуры отжига ( $T_a$ ) и используемых рестриктаз фирмы NEB) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Последовательности олигонуклеотидов, используемых в ПЦР

Ген/полиморфизм (rs)	Последовательность праймера 5'>3'	$T_a$ , °C	Метод*	Размер рестриктов (п.о.)
<i>TP53</i> p.P72R (rs1042522)	F 5'-AACTGACCGTGAAGTCACA-3' R 5'-ACCCATCTACAGTCCCCCTT-3'	56	ПДРФ (BstUI)	CC (298) GG (131, 167) CG (131, 167, 298)
<i>HMMR</i> p.V353A (rs299290)	F 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	56	ПДРФ (MseI)	CC (70, 134) CT (29, 70, 105, 134) TT (29, 70, 105)

\*ПДРФ — метод полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (приведена эндонуклеаза рестрикции)

Разделение аллелей осуществляли в 10 % неденатурирующем полиакриламидном геле

(ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием (рисунок 1).

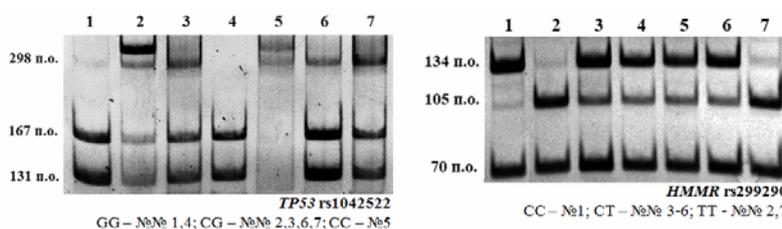


Рисунок 1 — Результаты ПААГ-электрофореза для исследуемых полиморфных вариантов

При сравнении результатов анализа генетического полиморфизма в группах использовали критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  с поправкой Бонферони при множественных сравнениях. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$ . Для качественных данных определяли частоты встречаемости в процентах. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности «2×2» и «3×2». Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов

(ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95 % доверительного интервала — 95 % ДИ).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS «Statistics», 20.0. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при  $p$ -value < 0,05 и с тенденцией различий — при < 0,1.

**Результаты и обсуждение**

Была проанализирована распространенность генотипов по указанным выше ОНП среди пациентов с клинически верифицированным диагнозом РМЖ и в группе сравнения. В результате анализа не было выявлено статистически значимых различий (таблица 2). Таким образом, распространенность минорных аллелей в исследуемых выборках (случаи РМЖ и группа сравнения) сопоставима.

Таблица 2 — Результаты генотипирования для исследуемых полиморфных вариантов

Ген/полиморфизм	Генотип/аллель	Кол-во пациентов, относительная частота, % (абс. частота)		p*
		основная группа (n = 169)	группа сравнения (n = 185)	
<i>TP53</i> P72R (rs1042522)	CC	8,9 % (15/169)	8,1 % (15/185)	> 0,05
	CG	40,2 % (68/169)	48,7 % (90/185)	
	GG	50,9 % (86/169)	43,2 % (80/185)	
	Аллель С	29 %	32,4 %	> 0,05
	Аллель G	71 %	67,6 %	
<i>HMMR</i> V353A (rs299290)	TT	47,9 % (81/169)	45,4 % (84/185)	> 0,05
	TC	42,6 % (72/169)	49,2 % (91/185)	
	CC	9,5 % (16/169)	5,4 % (10/185)	
	аллель T	69,2 %	70 %	> 0,05
	аллель C	30,8 %	30 %	

\* Показаны статистически значимые различия, использовали критерии  $\chi^2$ , при  $n < 5$  точный критерий

Также была предпринята попытка сравнения полученных нами данных с результатами когортных исследований ESP Cohort Populations (National Center for Biotechnology Information, USA). Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов и аллелей для ОНП р.Р72R (TP53) для групп «Группа сравнения» и «Пациенты с РМЖ» при сравнении с группой «ESP Cohort Populations». Генотип СС в «Группе сравнения» встречается в два раза чаще, чем в группе «ESP Cohort

Populations» —  $8,2 \pm 2,0$  и  $18,0 \pm 0,7$  % соответственно ( $p = 0,006$ ). При сравнении между собой групп «Пациенты с РМЖ» и «ESP Cohort Populations» наблюдается та же тенденция: частота встречаемости генотипа СС, —  $8,9 \pm 2,2$  и  $18,0 \pm 0,7$  % соответственно ( $p = 0,001$ ). Однако показаны также статистически значимые различия и для частоты встречаемости генотипа GG:  $50,9 \pm 3,8$  и  $38,4 \pm 0,8$  % соответственно ( $p = 0,001$ ). Результаты проведенного анализа суммированы в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнение результатов генотипирования с данными ESP Cohort Populations

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	ESP Cohort Populations	Пациенты с РМЖ	Группа сравнения	p	
		выборка № 1 (n*)	выборка № 2 (n = 169)	выборка № 3 (n = 185)	В. № 1/ В. № 2	В. № 1/ В. № 3
TP53 p.P72R (rs1042522) n* = 3440	CC	18,0 %	8,9 %	8,1 %	< 0,001	< 0,001
	CG	43,6 %	40,2 %	48,7 %		
	GG	38,4 %	50,9 %	43,2 %		
	Аллель С	39,8 %	29,0 %	32,4 %	< 0,001	< 0,001
	Аллель G	60,2 %	71,0 %	67,6 %		
HMMR p.V353A (rs299290) n* = 4504	TT	53,3 %	47,9 %	45,4 %	> 0,05	0,03
	TC	39,6 %	42,6 %	49,2 %		
	CC	7,1 %	9,5 %	5,4 %		
	Аллель T	73,1 %	69,2 %	70,0 %	> 0,05	> 0,05
	Аллель C	26,9 %	30,8 %	30,0 %		

\* Показаны статистически значимые различия, использовали критерии  $\chi^2$ , при  $n < 5$  точный критерий

Отмечается тенденция увеличения распространенности гомозиготного носительства по генотипу GG для ОНП р.Р72R (TP53) при сохранении на приблизительно одинаковом уровне частоты гетерозигот (рисунок 2). В недавно проведенном Н. Cheng et al. мета-анализе было доказано отсутствие влияния ОНП р.Р72R гена TP53 на риск развития РМЖ [10], что хорошо согласуется с работой Y. Ma et al. [11], но противоречит

результатам первого мета-анализа Z. Zhang et al. по данной проблематике [12].

Следует также отметить, что именно с наличием аллели G связан неблагоприятный исход при наличии РМЖ: в некоторых исследованиях было показано снижение значения 5-летней выживаемости и плохой ответ на химиотерапию [13–15].

Расчет значений отношения шансов (ОШ) приведен в таблице 4.

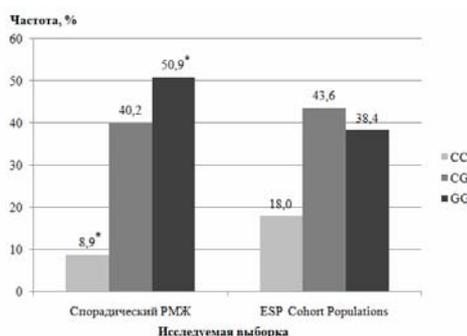


Рисунок 2 — Частота распространенности генотипов по ОНП р.Р72R (TP53) в группах РМЖ и ESP Cohort Populations (\* [здесь и далее] — выявлены статистически значимые различия)

Таблица 4 — Расчет отношения шансов (ОШ) для исследуемых полиморфных вариантов

Генотип	Основная группа	Группа сравнения	$\chi^2$	p	ОШ	
	n = 169	n = 185			знач.	95 % ДИ
TP53 p.P72R (rs1042522)						
C/C	0,089	0,081	2,56	0,28	1,10	0,52–2,33
C/G	0,402	0,486			0,71	0,47–1,08
G/G	0,509	0,432			1,36	0,89–2,07

Окончание таблицы 4

Генотип	Основная группа	Группа сравнения	$\chi^2$	p	ОШ	
	n = 169	n = 185			знач.	95 % ДИ
<i>HMMR p.V353A (rs299290)</i>						
T/T	0,479	0,454	2,94	0,23	1,11	0,73–1,68
T/C	0,426	0,492			0,77	0,50–1,17
C/C	0,095	0,054			1,83	0,81–4,15

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии связи между ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (HMMR) и риском развития РМЖ у пациентов из Республики Беларусь и хорошо согласуются с результатами зарубежных исследований [4, 10, 16].

Также было проведено сравнение частот встречаемости генотипов по анализируемым ОНП с

некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Анализ проводился по таким параметрам, как: наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов и (или) рецидивов, статус рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП), а также по уровню экспрессии Her-2/neu (таблица) 5.

Таблица 5 — Анализ клинико-морфологических характеристик опухоли в зависимости от генотипа

Клинико-морфологическая характеристика опухоли	Полиморфизм	
	<i>TP53 p.P72R (rs1042522)</i>	<i>HMMR p.V353A (rs299290)</i>
Статус РЭ (отрицательный/позитивный)	> 0,05	<b>0,016</b>
Her-2/neu (баллы 0–3+)	<b>0,001</b>	> 0,05
Her-2/neu (наличие/отсутствие гиперэкспрессии)	<b>0,029</b>	> 0,05

*Примечание.* Показаны статистически значимые различия, использовали критерий  $\chi^2$  (в случае  $n < 5$  — точный критерий).

Частотное распределение генотипов в зависимости от наличия/отсутствия гиперэкспрессии Her-2/neu для ОНП p.P72R (TP53) и статуса РЭ для ОНП p.V353A (HMMR) представлены на рисунках 3 и 4.

Стоит отметить, что статистически значимыми являются различия, касающиеся генотипа CC: гиперэкспрессия Her-2/neu в данном случае встречается в три раза чаще, чем ее отсутствие (в  $28,0 \pm 3,5$  и  $7,1 \pm 2,0$  % случаев соответственно). Предположительно, высоким уровнем информативности могут обладать результаты совместного определения генотипа по ОНП p.R72P (TP53) и уровня экспрессии Her-2/neu. Об этом говорит и умеренное значение коэффициента Фи (мера связи двух переменных,

аналог корреляции Пирсона для номинальных данных), которое для пары «Генотип по ОНП p.R72P»/«Гиперэкспрессия Her-2/neu» равняется 0,277 ( $p = 0,029$ ).

Также установлено, что с уровнем значимости  $p = 0,016$  генотип T/C (полиморфизм p.V353A, HMMR) чаще ассоциирован с отрицательным статусом РЭ —  $58,0 \pm 3,8$  % (29/50), в то время как в случаях с позитивным статусом РЭ частота его встречаемости в 2 раза ниже —  $32,7 \pm 3,6$  % (16/49). В отношении генотипа CC наблюдается обратная тенденция: опухоли с позитивным статусом рецепторов к эстрогенам встречаются в  $16,3 \pm 2,8$  %, — почти в 2,5 раза чаще, чем эстроген-негативные опухоли ( $4,0 \pm 1,5$  %,  $p = 0,016$ ).

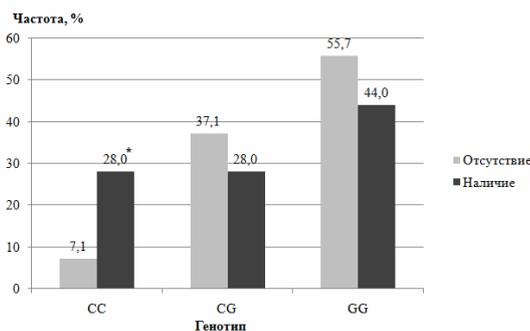


Рисунок 3 — Связь генотипа по полиморфизму p.P72R в гене TP53 с уровнем экспрессии Her-2/neu

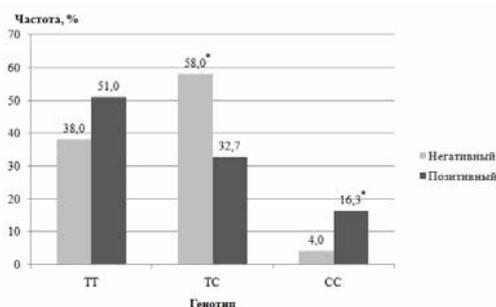


Рисунок 4 — Связь генотипа по полиморфизму p.V353R в гене *HMMR* со статусом РЭ

В зависимости от статуса РЭ, РП и Her-2/neu все карциномы молочной железы можно условно разделить на несколько молекулярных подтипов [16]:

1) карциномы с положительным статусом по экспрессии эстрогеновых рецепторов (РЭ), относящиеся к люминальным подтипам А и В;

2) карциномы, в избытке экспрессирующие рецепторы Her-2/neu;

3) карциномы, в которых экспрессия маркерных генов молочной железы остается в норме: группа базальных или трижды-негативных опухолей [17].

Стоит отметить, что в течение многих лет онкологи пытаются классифицировать опухоли молочной железы, стремясь за цитологическими и гистологическими подобиями обнаружить общие биологические механизмы, однако попытки сгруппировать РМЖ, опираясь на особенности клинико-патологических параметров, оказываются неубедительными. Описанная Sorlie et al. экспрессионная классификация РМЖ была принята повсеместно, но не безоговорочно. До сих пор ведутся дискуссии о том, какую панель генов следует использовать для наиболее аккуратной классификации опухолей, насколько гомогенны описанные подтипы и не надо ли вычленивать дополнительные группы (например, группу с низкой экспрессией клаудина (claudin low) [17]. Кроме того, 10–30 % опухолей вообще не удается с уверенностью отнести ни к одной из групп [18].

С учетом сделанных ранее выводов относительно наличия статистически значимых ассоциаций между результатами генотипирования по ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (*HMMR*) и иммуногистохимической характеристикой опухолей нам представляется возможным говорить о значимой роли данных полиморфных вариантов в формировании молекулярных подтипов опухолей РМЖ. Однако, на наш взгляд, эта проблема заслуживает более детального и углубленного анализа.

#### Заключение

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать следующие **выводы**:

Не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов по

ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (*HMMR*) между группой пациентов с РМЖ и группой сравнения, также не обнаружена связь между частотой распространенности генотипов по данным ОНП и риском развития РМЖ.

Генотип СС (p.R72P, TP53) в выборке пациентов с РМЖ встречается реже по сравнению с данными когортных исследований ESP Cohort Populations —  $8,9 \pm 2,2$  и  $18,0 \pm 0,7$  % соответственно ( $p = 0,001$ ).

Установлены статистически значимые различия ( $p = 0,029$ ) между частотой распространенности генотипа СС (p.R72P, TP53) и уровнем экспрессии Her-2/neu в группе пациентов с РМЖ.

Генотип СТ (p.V353A, *HMMR*) ассоциирован с эстроген-отрицательными опухолями молочной железы ( $p = 0,016$ ).

Дальнейший статистический анализ, включающий возрастные данные верификации диагноза РМЖ, а также информация относительно гистологического типа и молекулярных подтипов опухолей позволит более полно оценить вклад данных ОНП в прогрессию РМЖ среди пациентов из Республики Беларусь.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction / M. A. Pujana [et al.] // Nat Genet. — 2007. — P. 1338–1349.
2. The cohesin ring concatenates sister DNA molecules / C. H. Haerig [et al.] // Nature. — 2008. — Vol. 454. — P. 297–301.
3. Mutations in the mitotic check point gene, MAD1L1, in human cancers / K. Tsukasaki [et al.] // Oncogene. — 2001. — P. 3301–3305.
4. Hyaluronan-mediated motility receptor gene single nucleotide polymorphisms and risk of breast cancer / B. Kalmyrzaev [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2008. — P. 3618–3620.
5. Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium / J. Natl. Cancer. Inst. — 2006. — P. 1382–1396.
6. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival / K. Aittomäki [et al.] // Clin Cancer Res. — 2005. — P. 5098–5103.
7. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients / T. Toyama [et al.] // Breast Cancer Res. — 2007. — P. 34–44.
8. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics / E. A. Kheirleisid [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2011. — P. 131–140.
9. Johanson DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method / H. C. Johanson [et al.] // Sturm BioTechniques. — 2009. — P. 309–311.

10. Individual and combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro on breast cancer risk: an updated meta-analysis / H. Cheng [et al.] // Mol Biol Rep. — 2012. — P. 9265–9274.
11. No significant association between the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis of 21 studies involving 24,063 subjects / Y. Ma [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2011. — P. 201–205.
12. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies / Z. Zhang [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2010. — P. 509–517.
13. The p53 codon 72 polymorphism is associated with risk and early onset of breast cancer among Saudi women / A. Al-Qasem [et al.] // Oncol Lett. — 2012. — P. 875–878.
14. Association of the germline TP53 R72P and MDM2 SNP309 variants with breast cancer survival in specific breast tumor subgroups / A. J. Broek [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2011. — P. 599–608.
15. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival / J. Tommiska [et al.] // Clin Cancer Res. — 2005. — P. 5098–5103.
16. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma / C. A. Livasy [et al.] // Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19. — P. 264–271.
17. *Prat, A.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer / A. Prat, J. S. Parker // Breast Cancer Res. — 2010. — Vol. 12, № 5. — P. 68.
18. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis / B. Weigelt [et al.] // Lancet Oncol. — 2010. — Vol. 11, № 4. — P. 339–349.

Поступила 01.10.2015

УДК [617.52:616-002.3]:616-005

### ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

*А. А. Кабанова, В. И. Козловский*

Витебский государственный медицинский университет

**Цель:** определить изменения отдельных показателей микроциркуляции у пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

**Материалы и методы.** В исследование включены результаты комплексного обследования 31 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии и 30 здоровых доноров. Исследовалась деформируемость эритроцитов и агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.

**Результаты.** Показатели степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенной патологии увеличиваются относительно таких же показателей у здоровых лиц. При этом при аналогичном сравнении показатель деформируемости эритроцитов у пациентов достоверно снижается.

**Заключение.** При развитии инфекционно-воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии в челюстно-лицевой области наблюдается снижение деформируемости эритроцитов, а также повышение скорости и степени агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии. В процессе лечения отклонения от нормы показателей микроциркуляции сохраняются. При этом показатель деформируемости эритроцитов в плазме крови повышается к завершению лечения относительно значений, определенных в день госпитализации пациентов.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, инфекционно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область.

### THE MICROCIRCULATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA

*A. A. Kabanova, V. I. Kozlovskiy*

Vitebsk State Medical University

The aim of the study was to determine changes of certain microcirculation parameters in patients with odontogenic inflammatory diseases of maxillofacial area.

**Material and methods.** The study included the results of a comprehensive survey of 31 patients with infectious and inflammatory diseases of maxillofacial area of odontogenic etiology and 30 healthy donors. We studied the deformability of erythrocytes and aggregation of the suspension of leukocytes and platelets.

**Results.** The parameters of the level and speed of the aggregation of the suspension of leukocytes and platelets in the development of infectious inflammatory diseases of maxillofacial area of odontogenic pathology increase in regard to those in healthy persons. At the same time, the similar comparison of the erythrocyte deformability in patients reliably decrease.

**Conclusion.** There is a decrease in the erythrocyte deformability and increase in the rate and degree of aggregation of the suspension of leukocytes and platelets with the development of odontogenic infectious and inflammatory diseases in maxillofacial area. During the treatment of the patients the microcirculation abnormalities are preserved. The index of erythrocytes deformability in the blood plasma rises towards the end of the treatment relative to the values determined for just hospitalized patients.

**Key words:** microcirculation, infectious and inflammatory diseases, maxillofacial area.