

Жаппаров Е. У.
Шаназаров Н.А.
Зинченко С.В.

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



УДК [618.19-006.6:575.111](=512.122)

ББК 55.6(5Каз)

Ж 335

Рецензенты

Ризванов Альберт Анатольевич д.б.н., профессор, Ph.D., член-корреспондент АН Республики Татарстан, директор НКЦ прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета Республики Татарстан (г. Казань РФ)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, д.м.н., профессор, член-корреспондент АН Республики Татарстан, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования Минздрава России (г. Казань РФ)

Авторы

Жаппаров Ербол Исмаилович, к.м.н., онколог-маммолог.

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, руководитель центра фотодинамической терапии

Зинченко Сергей Викторович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», руководитель Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, Казань, Россия

Монография посвящена изучению молекулярно-генетических маркёров, ассоциированных с риском развития РМЖ в казахской популяции, позволяющий определять наследственную предрасположенность и проводить раннюю первичную и вторичную профилактику в группах генетического риска. Издание предназначена онкологам, организаторам здравоохранения, студентам старших курсов медицинских ВУЗов, врачам-интернам, резидентам, клиническим ординаторам.

ISBN 978-601-7395-15-5

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Научно-клиническим Советом Больницы МЦ УДП РК (протокол заседания НКС больницы МЦ УДП РК № 1 от «29» февраля 2024 г.

© Жаппаров Е. И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. Современное представление о роли молекулярно-генетических механизмов в развитии злокачественных новообразований	11
ГЛАВА II. Полиморфизмы генов и механизмы, связанные с риском развития и прогнозом рака молочной железы	20
ГЛАВА III. Роль замены однонуклеотидных полиморфизмов для развития и прогноза рака молочной железы в казахской популяции	40
ГЛАВА IV. Список полиморфизмов, ассоциированных с риском развития и прогнозом течения рака молочной железы	46
ГЛАВА V. Результаты изучения однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития рака молочной железы в казахской популяции	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
ПРИЛОЖЕНИЯ	171

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ _____

PMЖ – рак молочной железы

ОНП - однонуклеотидные полиморфизмы

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

ЗНО – злокачественные новообразования

GWAS - полногеномные ассоциативные исследования

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АПТК – аденоматозный полипоз толстой кишки

БМЦ – Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – самое распространенное онкологическое заболевание у женщин и 2-й по распространенности тип рака во всем мире, который является наиболее частой причиной смерти женщин от рака и затрагивает 1 из 8 женщин в течении жизни.

Этиология этого заболевания до конца не изучена, известны некоторые факторы риска, включая семейный анамнез заболевания, возраст начала менархе и менопаузы, особенности питания, репродуктивный анамнез, высокий уровень эстрогена, а также генетические факторы, которые могут способствовать его развитию.

Стадия на момент установления диагноза РМЖ является основным критерием прогноза течения заболевания до настоящего момента. Чем более распространен онкологический процесс и позже установлен диагноз, тем хуже прогноз, более затратно лечение и ниже его эффективность. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость имеет прямую зависимость от стадии на момент установления диагноза. Так, для I стадии она составляет от 90 до 95% больных, а при IV – не превышает 10%.

Несмотря на внедрение маммографической скрининговой программы, поздняя диагностика РМЖ (III-IV стадий) при РМЖ остается высокой. В 2019 г. в Республике Казахстан она составила 56 %.

Для повышения эффективности ранней диагностики необходимо внедрение в рутинную практику методов ранней доклинической диагностики с персонифицированными лечебными и профилактическими подходами, с учётом генетических факторов риска.

РМЖ - сложное заболевание, которое включает в себя последовательность генетических, эпигенетических и фенотипических изменений.

Выраженная генотипическая и фенотипическая гетерогенность РМЖ до настоящего момента не позволяет разработать универсальные персонифицированные стратегии первичной и вторичной профилактики РМЖ для общей популяции.

Способность предсказывать фенотип по генотипу является итогом нашего понимания генетической архитектуры, лежащей в основе наследуемости признака. Полное понимание генетической основы признака может позволить использовать методы прогнозирования с точностью, приближающейся к наследуемости признака. Высокополигенная природа количественных признаков и наиболее распространенных фенотипов побуждает к изучению стратегий, направленных на объединение множества индивидуально незначимых генетических эффектов.

По данным результатам исследования Имянитова Е.Н., Newman, В. от 5 до 10% случаев РМЖ имеют наследственную природу. Наследственный BRCA1 и BRCA2 ассоциированный рак молочной железы - наиболее частое аутосомно-доминантное онкологическое заболевание. Удельный вес этих наследственных форм РМЖ составляет 30-50%. Гены BRCA1 и BRCA2 имеют онкосупрессивное действие и обеспечивают геномную стабильность за счет участия кодируемых ими белков в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации.

Кроме генов BRCA1 и BRCA2 на репарацию ДНК так же влияют гетерозиготные мутации в генах: CHEK2, NBN, BLM, PALB2, ATM, BRIP1, RAD50. Однако, эти мутации не имеют аутосомно-доминантный тип наследования, имеют среднюю пенетрантность и редко встречаются в популяции.

Значительное влияние на предрасположенность к наследственному РМЖ оказывают аутосомно-доминантные синдромы (Коудена, Ли-Фраумени, Пейтца-Егерса и другие), имеющие редкую частоту, однако требующие учета при проведении дифференциальной диагностики.

Для определенных этнических групп или географических регионов описан «эффект основателя» (founder effect), который характеризует определенные специфичные мутации, характерные для этого ареала. В частности, специфичные мутации предрасположенности к РМЖ в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, VLM выявлены во многих популяциях, однако в открытых источниках нами не найдено публикаций, описывающих эти мутации для казахской популяции.

Знание таких мутаций предоставляет возможность формирования групп риска и скрининговых программ для генетического типирования.

Генетическая предрасположенность к РМЖ обусловлена мутациями с высокой и средней пенетрантностью и ОНП с низкой пенетрантностью. ОНП является наиболее распространенной формой генетической изменчивости человека и может способствовать индивидуальной предрасположенности к раку, однако лежащий в основе молекулярный механизм неизвестен. Несмотря на их низкую пенетрантность, считается, что суммарный эффект при наличии нескольких аллелей у одного человека может являться предрасполагающим фактором развития РМЖ.

Сообщается, что полиморфизмы во многих генах изменяют риск развития рака и считаются потенциальными маркерами канцерогенеза. В ряде исследований показано, что эффект, определяемый генами с низкой пенетрантностью, может дать правдоподобное объяснение восприимчивости к РМЖ, полиморфизмы генов могут быть связаны с риском развития или защитой от болезни.

В программах (GWAS) были определены ОНП в различных генах и хромосомных локусах, которые имели ассоциацию с повышенным риском развития РМЖ. В работах показана ассоциация ОНП rs2981582 в гене FGFR2, rs3817198 в гене LSP1, rs889312 в локусе 5qll, rsl3281615 в локусе 8q24, rsl3387042 в локусе 2q35, rs3803662 в локусе 16q12 с повышенным риском развития РМЖ.

Ряд исследователей в своих работах показали, что некоторые варианты замены однонуклеотидных оснований, особенно в промоторной области генов, могут влиять на экспрессию или активность уровней ферментов и, следовательно, могут механически быть связаны с риском развития злокачественных новообразований. Например: 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) - один из важных генов, расположенный в 1p36.3, который, как считается, влияет на ферментативную активность MTHFR. Генотип MTHFR 222 Val/Val (гомозигота) дает 30% ферментативную активность *in vitro* по сравнению с ферментом дикого типа Ala/Ala. Полиморфизмы матриксной металлопротеиназы (MMP) 8 rs11225394 и MMP9 rs3787268 тесно связаны с риском РМЖ у китайской ханьской популяции. Мутация XPG (rs1047768 T>C) может играть важную роль в снижении выживаемости без прогрессирования заболевания и может использоваться в качестве предиктора плохого прогноза при РМЖ.

Понимание генетических механизмов, молекулярного патогенеза, определение биологических маркеров опухолевого роста РМЖ, которые формируют индивидуальный фенотип злокачественных клеток и позволяют охарактеризовать степень злокачественности, способность к десциминации, чувствительность к лечебным стратегиям необходимы для повышения эффективности диагностики, лечения, качества жизни и прогноза пациентов.

Изучение частоты встречаемости мутаций в генах предрасположенности и связанных с ними ассоциированных рисков развития РМЖ проводится на выборках больных и контрольных группах условно здоровых людей. Работ, посвященных выявлению ассоциаций ОНП и мутаций в других (не BRCA1 и не BRCA2) генах с риском развития РМЖ в казахской популяции не проводилось, и подобные исследования представляют определённый научно-практический интерес. Выявленные таким образом замены однонуклеотидных оснований могут быть пригодными для проведения генетического скрининга и формирования групп повышенного риска развития РМЖ.

Таким образом, анализ мутировавших генов и скрининг конкретных замен однонуклеотидных оснований может предоставить врачам новые инструменты для прогнозирования развития заболевания.

С увеличением количества данных в различных этнических популяциях, позволяющих повысить точность прогнозов, растет интерес к практическому применению таких методов для прогнозирования риска развития распространенных заболеваний, поддающихся раннему лечебному вмешательству. Тем не менее, существующие методы требуют изучения генотипов на индивидуальном уровне или зависят от точного определения генетической архитектуры, лежащей в основе каждого прогнозируемого заболевания.

В Республике Казахстан не выработано единого четкого алгоритма проведения молекулярно-генетической диагностики риска РМЖ. Для разработки алгоритма необходимо обобщение опыта онкологических и научно-исследовательских центров из стран ближнего и дальнего зарубежья с учетом специфических особенностей казахской популяции.

Изучение молекулярно-генетических маркёров, ассоциированных с риском развития РМЖ в казахской популяции, позволит определять наследственную предрасположенность и проводить раннюю первичную и вторичную профилактику в группах генетического риска.

**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМОВ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у женщин, и его заболеваемость и смертность продолжают расти во всем мире в последние годы, что отражает высокую социальную значимость, агрессивность течения и метастатическую активность этого вида рака.

Снижение смертности от РМЖ может быть достигнуто с использованием мер первичной, вторичной и третичной профилактики. Наибольшее значение для достижения этих результатов имеют определение молекулярных маркеров злокачественной трансформации для ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований молочной железы. Таким образом, патогенез РМЖ рассматривается как результат многоступенчатых генетических мутаций в системе поддержания стабильности генома эпителиальных клеток молочной железы, которая представлена множеством динамично взаимодействующих белковых комплексов и систем, способных не только распознавать и устранять повреждения ДНК, но и осуществлять эпигенетическую регуляцию экспрессии различных генов.

Систематические исследования геномов онкологических больных обеспечили понимание молекулярной природы развития рака. Использование же этой информации для разработки и применения в клинической практике является не менее сложной задачей.

С точки зрения генетики риск возникновения злокачественных новообразований определяется как интенсивностью воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, так и степенью наследственной предрасположенности к развитию

опухолей. Даже «классические» виды индуцированного рака обусловлены генетически.

С середины 90-х годов девятнадцатого века исследования в области клеточной биологии, биохимии и молекулярной биологии предоставили информацию о процессах, позволяющих клеткам делиться, расти, дифференцироваться и выполнять свои основные функции.

На сегодняшний день патогенез РМЖ рассматривается как результат многоступенчатых генетических мутаций в системе поддержания стабильности генома эпителиальных клеток молочной железы, которая представлена множеством динамично взаимодействующих белковых комплексов и систем, способных не только распознавать и устранять повреждения ДНК, но и осуществлять эпигенетическую регуляцию экспрессии различных генов, в том числе ответственных за все метаболические события в жизнедеятельности маммоцитов.

К числу РМЖ-ассоциированных генов относят BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CHEK2, ATM и PALB2. Наиболее широко изучены гены BRCA1 и BRCA2. Дефекты генов BRCA характеризуются высокой пенетрантностью, что составляет 70 % всех генетических мутаций РМЖ. Средний риск развития РМЖ при повреждении BRCA1 гена до 70 лет составляет 65 %, BRCA2 – 45 %. Наблюдаются значительные вариации в распределении мутационных повреждений в этих генах в различных популяциях и географических зонах проживания. В частности, делеция BRCA2 6174delT является мутацией-основателем у евреев-ашкенази и встречается с частотой 8 % у больных после 42 лет. В США и Канаде мутация идентифицирована с частотой 1,2– 16,4 %, у славянок частота не превышает 1 %.

В работах ряда авторов доказано, что однонуклеотидные полиморфные варианты в генах микроРНК, генах-мишенях, а также в генах участников биосинтеза и процессинга малых РНК могут существенно влиять на регуляторную функцию микроРНК, что, в свою очередь, может привести к развитию патологических процессов, хотя конкретный механизм их влияния на развитие онкологических заболеваний остается малоизученным.

Знание базовых механизмов клеточной биологии привело к практическим результатам в понимании развития злокачественных опухолей. Конкретные молекулы и рецепторы, участвующие в контроле клетки через клеточный цикл, регулируют рост клеток. Понимание процессов нормального клеточного цикла и того, как эти процессы протекают, предоставляет ключевую информацию о механизмах, которые запускают развитие злокачественных опухолей. Потеря контроля над клеточным циклом является одним из важнейших шагов в развитии опухолей.

Хотя злокачественные новообразования имеют больше 100 различных нозологических единиц, все опухолевые клетки имеют одну общую характеристику: они являются ненормальными клетками, в которых нарушаются процессы, регулирующие нормальное деление. То есть опухоль развивается из нормальных клеток, которые приобретают ненормальные свойства.

Эти изменения часто являются результатом унаследованных мутаций или вызваны факторами окружающей среды, такими как УФ-излучение, гамма-излучение, химические вещества, табачных изделия, некоторые вирусы.

Все данные свидетельствуют, что развитие большинства видов ЗНО не являются результатом одного события или фактора. Обычно требуется от четырех до семи факторов для трансформации нормальной клетки через ряд последовательных стадий от предраковых изменений до инвазивного рака. Между стартовым событием и клиническим проявлением опухоли проходит несколько лет.

Разработка молекулярно-биологических методов определения может помочь в диагностике потенциальных онкологических заболеваний на ранней стадии, задолго до клинического проявления опухолей.

Опухоли являются результатом ряда молекулярных событий, которые приводят к изменениям основных свойства клеток. В клетках злокачественных опухолей контроль системы, ответственной за чрезмерный рост клеток и инвазию в другие ткани, отключены. Эти измененные клетки делятся и растут в

присутствии сигналов, которые обычно ингибируют рост клеток. Поэтому они больше не требуют специальных сигналов для индукции клеточного роста и деления. Поскольку эти клетки изменены, они приобретают новые характеристики и свойства, включая изменения в клеточной структуре, снижение клеточной адгезии и возможность продуцирования новых белковых молекул и биологически активных веществ. Эти наследуемые изменения позволяют клетке и ее пулу осуществлять рост даже в присутствии нормальных клеток, которые обычно ингибируют рост соседних клеток. Такие изменения позволяют опухолевым клеткам распространяться и прорасти в соседние ткани.

Аномалии в опухолевых клетках обычно возникают в результате мутаций в белок-кодирующих генах, которые регулируют деление клеток. Со временем большинство генов становятся мутантными. Это происходит из-за того, что гены, ответственные за выработку белков, восстанавливающих повреждение ДНК, также мутируют. Вследствие этого в клетке запускается каскад мутаций, вызывая дальнейшую атипичность в этой, и дочерних клетках.

Часть мутировавших клеток погибает, но другие изменения дают атипичной клетке избирательное преимущество, позволяющее ей делиться намного быстрее, чем клетки здоровой ткани. Усиленная пролиферативная активность характеризует большинство клеток злокачественных опухолей.

Примерно 35 000 генов в человеческом геноме связаны с развитием опухолей. Нарушение функций в одном и том же гене часто связаны с различными типами опухолей.

По типам изменений в генах их условно можно разделить на три группы:

Первая группа - протоонкогены, которые продуцируют белковые молекулы, обычно усиливающие пролиферативную активность или ингибируют апоптоз. Протоонкогены подвергшиеся изменениям (мутациям) являются онкогенами.

Вторая группа – так называемые опухолевые супрессоры, продуцирующие белки, обычно предотвращающие деление клеток или вызывающие гибель клеток.

Третья группа – гены восстановления ДНК, которые помогают предотвратить мутации, приводящие к развитию злокачественных опухолей.

Контролируемый рост клеток поддерживается балансом протоонкогенов, которые ускоряют рост клеток и генов-супрессоров опухолей, которые его замедляют. Онкогены приводят к мутациям, которые усиливают пролиферативную активность и деление клеток, тогда как супрессоры опухолей препятствуют нормальному ингибированию роста.

В нормальных клетках протоонкогены кодируют белки, которые посылают сигнал к ядру для стимулирования деления клеток. Эти сигнальные белки действуют через каскад или путь передачи сигналов (Рисунок 1).

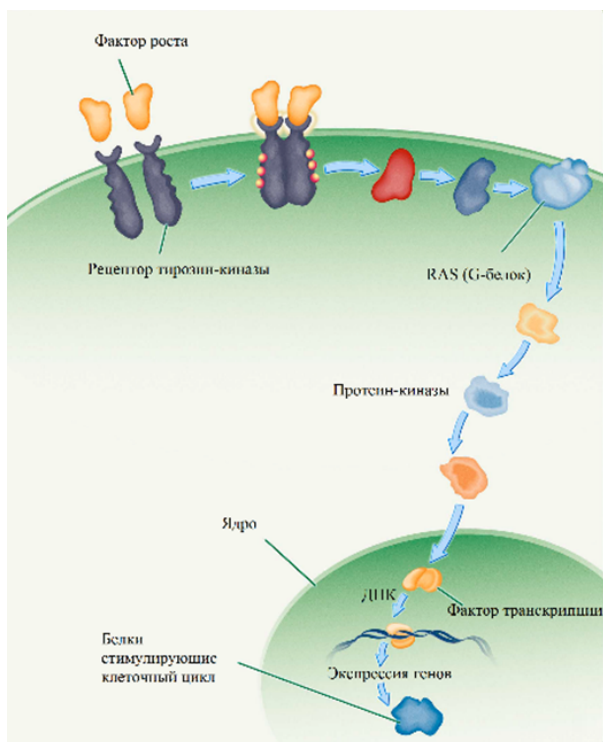


Рисунок 1. Каскад передачи сигналов

Этот каскад включает в себя мембранный рецептор для сигнальной молекулы, промежуточные белки, которые несут сигнал через цитоплазму, и факторы транскрипции в ядре, которые активируют гены деления клеток. На каждом этапе каскада один фактор или белок активирует следующий. Однако некоторые факторы могут активировать более одного белка в клетке. Онкогены – измененные протоонкогены кодируют эти сигнальные молекулы. Онкогены непрерывно активируют сигнальный каскад, что приводит к увеличению производства факторов, стимулирующих рост. Например, MYC является протоонкогеном, который кодирует фактор транскрипции. Мутации в MYC преобразовывают его в онкоген, связанный с 70% случаев развития рака. RAS является другим онкогеном, который выполняет функцию «включено-выключено» в каскаде сигналов. Мутации в RAS приводят к тому, что сигнальный путь остается включенным, и вызывают неконтролируемый клеточный рост. Около 30% опухолей, включая рак легких, ободочной кишки, щитовидной и поджелудочной желез, имеют RAS-мутацию.

Преобразование протоонкогена в онкоген может происходить за счет мутации протоонкогена, путем перегруппировки генов в хромосоме, которая перемещает протоонкоген в новое место или увеличивает число копий протоонкогена.

Дефекты генов-супрессоров опухолей могут приводить к развитию диффузного семейный аденоматозного полипоза толстой кишки (АПТК) в результате мутаций в обеих копиях гена APC, наследственного РМЖ в результате мутации обеих копий BRCA2, а также наследственного РМЖ и яичников, возникающих в результате мутаций BRCA1. Хотя эти примеры показывают, что наследственность является важным фактором развития злокачественных опухолей, большинство опухолей возникают спорадически, без связи с наследственным компонентом. Опухоли, вызванные генами - супрессорами, часто являются наследственными, поскольку родитель может иметь мутацию зародышевой линии в одной копии гена. Это может привести к повышению частоты потери обеих копий гена у человека, который наследует мутированную копию.

Однако мутации в обеих копиях гена-супрессора опухоли могут встречаться и в соматической клетке, поэтому эти злокачественные опухоли не всегда наследственны. Соматические мутации, приводящие к потере функции одной или обеих копий генов-супрессоров опухоли, могут быть вызваны факторами окружающей среды, поэтому даже семейные опухолевые заболевания могут иметь внешний компонент.

Понимание молекулярной природы развития опухолей привело к проведению ряда исследований, подтверждающих необходимость и важность исследований в данной области.

Результаты исследований комплексных геномных характеристик выявили неоднородность геномного ландшафта РМЖ. Разнообразие геномных aberrаций и полученные в результате нарушения регуляции биологических путей объясняют разнообразное клиническое поведение опухолей молочной железы. Лучшее понимание биологических эффектов этих aberrаций остается одним из основных направлений исследований и может проложить путь для определения предикторов прогноза и рационального сочетания лекарственной терапии.

Достижения в изучении ДНК и РНК последовательностей показали значительно большую геномную сложность при РМЖ, чем простые модели наличия нескольких мутаций. Было выделено лишь несколько рецидивирующих мутаций или вариаций копирования генов, вызывающих рак. Два наиболее распространенных изменения при РМЖ касаются TP53 (затрагивают большинство трижды-негативных случаев) и PIK3CA (затрагивают почти половину эстроген-рецептор-положительных случаев). Остальные мутации являются индивидуальными и влияют на <1% - 20% случаев.

Каждая опухоль является сочетанием от нескольких десятков до нескольких сотен потенциально высоко функциональных соматических вариантов мутаций наряду с гораздо большим количеством потенциально высоко функциональных вариантов зародышевых мутаций. Вполне вероятно, что это совместное действие всех геномных вариаций приводит к клиническому разнообразию течения этого типа рака. Кроме того, совершен-

но новые типы потенциально онкогенных изменений обнаруживаются в некодирующих областях генома и в некодирующих РНК, при редактировании РНК.

РМЖ представляет собой комплексное и неоднородное заболевание, охватывающее несколько молекулярных и клинически различных объектов, которые могут быть классифицированы в соответствии с профилями экспрессии генов и клинико-патологическими особенностями. Наследственные формы РМЖ отвечают только за небольшой процент от всех опухолей молочной железы, в то время как большинство случаев являются спорадическими, в результате накопления приобретенных соматических изменений.

Наиболее изученными из наследственных форм РМЖ являются BRCA1 и BRCA2 ассоциированные.

По данным литературы, носители мутации BRCA1 имеют более высокий риск развития тройного негативного РМЖ, который не экспрессирует рецепторы эстрогена (ER), рецепторы прогестерона (PR), или рецепторы эпидермального фактора роста 2 (HER2). Тройной негативный фенотип связан с более молодым возрастом начала заболевания, высоким пролиферативным индексом, низкой степенью дифференцировки, ранним развитием отдаленных метастазов, короткой выживаемостью.

Последние достижения в области секвенирования на основе технологий увеличили наше понимание генетических aberrаций и дисрегуляции онкогенных путей, включая передачу сигналов роста, реакции на стресс, метаболизм, передачи сигнала от клетки к клетке, которые влияют на развитие РМЖ и прогрессирование. Эти соматические изменения вместе с ответом организма хозяина на рак определяют клиническое течение заболевания. Большое количество часто индивидуально редких, но потенциально функционально важных молекулярных изменений встречаются в уникальных комбинациях в каждом случае развития рака. Как наилучшим образом использовать геномную анатомию рака для терапевтического использования, остается важной задачей без ответа.

Гетерогенность опухоли создает потенциальную основу для объяснения нескольких особенностей клинического проявления рака. Клиницисты уже давно заметили отличия опухоли и метастазов, предполагающие переменную чувствительность к лечению при разных локализациях. Клоновая гетерогенность и переменный клоновый состав различных метастатических очагов дают простое объяснение для этого клинического явления, что подтверждается недавними результатами определения последовательности метастазирования и сопоставления первичных опухолей.



ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ И МЕХАНИЗМЫ СВЯЗАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗОМ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОНП - это полиморфизмы последовательностей ДНК, вызванные вариацией одного нуклеотида. Они являются наиболее распространенным типом наследуемых вариаций человека и распространены в геноме человека.

Одновременное существование в популяции нескольких аллельных вариантов какого-либо гена называется полиморфизмом. Судить о наличии в популяции полиморфизма можно по различию в фенотипах, соответствующих разным аллелям, либо по характеру ДНК, несущей разные аллели.

Полиморфизм на уровне фенотипа объясняется одновременным существованием в одной популяции как аллеля дикого типа, так и серии мутантных аллелей. Мутации изменяют продукт гена, как следствие функции этого продукта гена оказываются измененными. Это может приводить к изменению фенотипа.

Биоинформационный анализ, основанный на высокопроизводительном секвенировании, является важным методом изучения молекулярных механизмов патогенеза опухолей, выявления биомаркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику и выявлять терапевтические мишени.

Полиморфизмы генов, участвующие во множестве биологических путей, были идентифицированы как потенциальные факторы риска развития РМЖ.

ОНП - наиболее распространенный генетический вариант в геноме человека, который считается стабильным биомаркером генетического фона для прогнозирования риска, прогрессирования и реакции на лечение различных заболеваний. Они также приводят к различиям в восприимчивости и тяжести заболевания среди людей.

ОНП могут располагаться в различных частях генов, включая промоторы, экзоны, интроны, а также 5'- и 3'-UTRs. Следовательно, изменения в экспрессии генов и их предрасположенность к раку могут различаться в зависимости от расположения ОНП. Расположение ОНП может влиять на экспрессию генов, изменяя активность промотора, связывающие факторы транскрипции, а также метилирование сайтов CpG ДНК. Кроме того, риск рака может зависеть от экзональных ОНП, подавляя транскрипцию и трансляцию генов. ОНП в области интронов также влияют на функцию генов. Такое расположение может генерировать варианты сплайсинга транскриптов и способствовать или нарушать связывание и функцию длинных некодирующих РНК. ОНП в 5'UTR влияют на трансляцию, тогда как в 3'UTR влияют на связывание микрРНК.

ОНП генов могут вызывать изменения в экспрессии генов, влияя на связывание, расщепление, метилирование и деградацию мРНК факторов транскрипции генов, вызывая генетические различия между людьми. ОНП считаются потенциальными маркерами канцерогенеза и поэтому ценны для ранней диагностики и персонализированной таргетной терапии рака. Обнаружение ОНП, связанных с раком, может привести к отмене злокачественной трансформации клеток, если эти ОНП можно исправить.

Как относительно небольшая аллельная переменная, ОНП является важным генетическим маркером для изучения характеристик различных видов рака. По мере продвижения полногеномных ассоциативных исследований появляется все больше доказательств того, что восприимчивость к РМЖ связана с генетическими ОНП. Например, ОНП ERCC5 были связаны с развитием некоторых видов рака, включая рак молочной железы. Н. На и др., показали, что полиморфизм ERCC5 rs2094258 может повредить механизм репарации ДНК, вызывая дефекты эксцизионной репарации нуклеотидов, что тесно связано с риском РМЖ. Кроме того, Shizhi Wang et al., доказали, что полиморфизмы, вызванные генетической изменчивостью miR-149 rs2292832, влияют на прогноз больных раком. Поскольку ОНП,

связанные с риском развития злокачественного новообразования, могут влиять на прогноз, анализ соответствующих ОНП может помочь выявить новые биомаркеры для прогноза течения рака.

Обобщенная клиническая роль ОНП генотипирования у больных ЗНО заключается в обнаружении людей с высоким риском (агрессивной) болезни. Люди с более высокой вероятностью развития (агрессивной) ЗНО могут выбрать начало скрининга и наблюдения в более раннем возрасте или с более высокой частотой. В этой группе также возможно применение профилактических мер, включая диету, коррекцию образа жизни и лекарственную профилактику.

По сравнению с возрастным скринингом, индивидуальный скрининг позволяет уменьшить на 16% количество обследуемых и на 3% снизить гипердиагностику при ряде злокачественных новообразований. ОНП генотипирование можно проводить с высокой точностью, по низкой цене и в любом возрасте, что делает его предпочтительным методом прогнозирования риска развития ЗНО.

Определение ОНП позволяет оценить вероятность развития ЗНО. В настоящее время они не играют роли истинных диагностических маркеров. Как указал Klein et al., может быть другое клиническое применение определения однонуклеотидных последовательностей. Теоретически, оно может использоваться в сочетании с утвержденными скрининговыми программами, увеличивая прогностическую роль.

Расширение знаний о роли ОНП представляет большой интерес, поскольку это может сыграть решающую роль в оценке новых биомаркеров. Фундаментальные исследования уже выявили несколько полиморфизмов, играющих роль в экспрессии или функции hK2, β -MSP, TMPRSS2 белков и других, которые потенциально могут оказать существенное влияние на их регуляторную деятельность.

В результате многочисленных исследований показано, что различные типы онкологических заболеваний ассоциированы с полиморфными вариантами в генах биосинтеза микроРНК,

таких как DROSHA, DICER1, XPO5, AGO1/2, RAN и др. Нарушения процессинга микроРНК могут быть причиной изменений фенотипа опухолевых клеток и, следовательно, провоцировать развитие злокачественных новообразований. Генетическая вариабельность в генах биосинтеза микроРНК может значительно влиять на процессинг микроРНК и, как следствие, на их регуляторную функцию.

В работе группы авторов выявлена ассоциация полиморфных локусов rs10719 / DROSHA, rs11060845 / PIWIL1 и rs10773771 / PIWIL1, rs3809142 / RAN, rs563002 / DDX20, rs595055 / AGO1, rs2740348 / GEMIN4 и rs1640299 / DGCR8 с риском развития РМЖ у женщин русского этнического происхождения.

РНКаза III Drosha играет ключевую роль в процессинге микроРНК. Drosha, образуя совместно с DGCR8 так называемый микропроцессор, разрезает двуцепочную РНК, в результате чего формируется предшественник микроРНК размером 60–90 нуклеотидов, который представляет собой несовершенную шпильку с выступающим динуклеотидным 3'-ОН-концом. DGCR8 стабилизирует Drosha через белок-белковое взаимодействие и является важным фактором процессинга микроРНК, который включает N-терминальный регион для ядерной локализации, heme-связывающий домен, два dsRBD домена и C-терминальный участок. DGCR8 связывает основание шпильки длинного первичного транскрипта при-микроРНК, ориентируя каталитический домен Drosha таким образом, что фермент становится способным расщеплять при-микроРНК на расстоянии 11 пар оснований от основания шпильки. В случае потери функциональной активности Drosha у мышей может наблюдаться азооспермия. Предполагается, что созревание некоторых микроРНК, опосредованное Drosha, непосредственно влияет на мужскую фертильность. Drosha также может выступать в качестве регулятора экспрессии транскрипционного фактора Neurogenin 2. Недостаток DGCR8 приводит к изменениям в кратковременной синаптической пластичности префронтальной коры головного мозга, изменяет биогенез микроРНК головного мозга. DGCR8

играет важную роль в развитии сосудов, регулируя апоптоз и дифференциацию клеток. Изменения уровня экспрессии гена DGCR8 были выявлены при РМЖ.

По литературным данным полиморфный локус rs10719 в гене DRISHA ассоциирован с риском развития РМЖ. Предполагается, что полиморфный вариант rs10719 нарушает сайт связывания с hsa-miR-1298 в 3'-нетранслируемой области DRISHA. Другой полиморфный вариант rs644236, находящийся в неравновесии по сцеплению с rs10719, ассоциирован с риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе.

В одном из исследований установлено, что полиморфный локус rs417309, расположенный в 3'-нетранслируемой области гена DGCR8, ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ в китайской популяции. О вариабельности экспрессии в зависимости от наличия разных аллелей полиморфного локуса rs417309 свидетельствуют результаты экспериментов, проведенных на клеточных линиях с созданием конструкции плазмидного вектора.

Вышезложенное обуславливает поиск новых биомаркеров, которые могут позволить в клинической практике своевременно выявлять заболевание, стратифицировать больных по группам риска и контролировать ход лечения. Данные показывают, насколько сложными и сочетающимися могут быть клинические эффекты генетической изменчивости. Хотя эти результаты очень интересны, следует отметить, что исследуемые группы пациентов очень гетерогенны. Эта гетерогенность ограничивает интерпретацию генетических вариаций в конкретных клинических ситуациях.

Мутации в шести генах (NCOR1, GATA3, CDH1, ATM, AKT1 и PTEN) значительно коррелировали с соответствующими уровнями экспрессии, были обогащены и вовлечены во множество путей, связанных с раком. GATA-связывающий белок 3 (GATA3) является фактором транскрипции, который имеет решающее значение для морфологии молочных желез и дифференцировки клеток, действует как супрессор опухолей. Мутации ОНП в сайтах AKT1 rs121434592, CDH1 rs587783047 и GATA3

rs763236375 являются основными причинами, влияющими на экспрессию генов. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показал, что экспрессия NCOR1, GATA3, CDH1 и ATM тесно связаны с выживаемостью пациентов с РМЖ.

Исследования Dydensborg et al. показали, что избыточная экспрессия GATA3 может подавлять рост опухоли и метастазирование в легкие. В настоящее время мутации GATA3 ОНП были идентифицированы в образцах РМЖ и положительно коррелировали с уровнями экспрессии, то есть уровень экспрессии также был увеличен в мутантных образцах. Кроме того, исследования Атласа и др. подтвердили, что ген GATA3 идентифицируется с мутациями более чем в >10% всех образцов РМЖ. Кроме того, дальнейший анализ показал, что мутация ОНП в САСА на сайте GATA3 rs763236375 была важной причиной влияния на экспрессию гена. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показывает, что высокая экспрессия этого гена благоприятна для прогноза пациентов с РМЖ.

PI3K/AKT - важный путь передачи сигнала в клетках, который в значительной степени связан с метастазированием злокачественной опухоли. AKT является прямым целевым белком, расположенным ниже PI3K. Все больше данных подтверждают мнение о том, что активация белка AKT играет важную биологическую роль в развитии рака. AKT1 - один из подтипов AKT. Активированный AKT1 фосфорилирует большое количество нижележащих субстратов и участвует в регуляции роста клеток, метаболизма, пролиферации, апоптоза и других процессов. Castaneda et al. обнаружили, что AKT1 тесно связан с ранним развитием РМЖ и может использоваться в качестве ключевого индикатора для ранней диагностики. AKT1 обогащен сигнальным путем PI3K-AKT и несколькими другими путями, тесно связанными с раком, такими как протеогликаны при раке и сигнальный путь MAPK, что указывает на то, что ген, кодирующий AKT1, выполняет важные биологические функции в развитии рака. Более того, наше исследование также показало, что важной причиной корреляции между мутацией ОНП гена AKT1 и экспрессией является мутация CC в сайте AKT1 rs121434592.

Кроме того, как гарант целостности генома ген-супрессор опухолей РТЕН играет важную роль в поддержании хромосомной стабильности. РТЕН отсутствует у большинства пациентов с РМЖ, особенно с тройным отрицательным РМЖ. Утрата РТЕН-фосфорилирования активирует АКТ и активация регулирует путь PI3K / АКТ, который влияет на прогрессирование РМЖ и прогноз для пациента.

Корепрессор 1 ядерного рецептора (NCOR1) является корегулятором транскрипции, который связывает модифицирующие хроматин ферменты с ген-специфическими факторами транскрипции и взаимодействует с членами семейства факторов транскрипции ВТВ-ZF, чтобы играть важную роль в развитии и функционировании Т-клеток. Низкая экспрессия NCOR1 связана с приобретенной устойчивостью к тамоксифену у мышей с моделью РМЖ. Недавние данные также показали, что снижение экспрессии NCOR1 в значительной степени связано с более коротким RFS у пациентов с РМЖ, предполагая плохой прогноз, который может быть связан с вовлечением иммунной системы и повышенной лекарственной устойчивостью. В этом исследовании экспрессия NCOR1 гена была значительно снижена в мутированных образцах и результаты корреляционного анализа показали, что мутация однонуклеотидных полиморфизмов в гене отрицательно коррелировала с уровнем экспрессии. Более того, данные анализа OS и RFS подтвердили плохой прогноз, связанный с низкой экспрессией NCOR1, что согласуется с другими исследованиями.

Е-кадгерин (CDH1) и мутировавшие при атаксии телеангиэктазии (ATM) - это гены-супрессоры опухолей, которые участвуют в множестве сигнальных путей, включая пути активации опухолей, апоптоза и сигнальном пути белка p53. CDH1 часто мутирует при диффузном раке желудка и лобулярном РМЖ. Пациенты с диффузным раком желудка с мутацией CDH1 имеют более короткое время выживания. Кроме того, мутации в ATM тесно связаны с РМЖ, раком яичников и другими видами злокачественных опухолей. Экспрессия ATM подавляется при РМЖ и предполагает плохой прогноз. Гиперметилование промотора

гена ATM может повлиять на механизм репарации ДНК, вызывая нарушение регуляции сигнального пути ATM / p53, тем самым влияя на прогрессирование опухоли РМЖ. Выявлена корреляция между мутацией CC и экспрессией ОНП CDH1 в сайте rs587783047. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показал, что снижение экспрессии ATM и, наоборот, повышенная экспрессия CDH1 пагубно влияет на прогноз пациентов.

Некоторые исследователи полагали, что rs88931 (MAP3K1) сильно коррелировал с отдаленной выживаемостью без признаков заболевания (DDFS), DFS и OS РМЖ, положительного по рецепторам гормонов. Ямамото-Ибусуки и др. подтвердили, что гомозиготные аллели rs2046210 показали худшую безрецидивную выживаемость. Hein et al. показали, что rs2981582 (FGFR2), rs889312 (MAP3K1) и rs3803662 (TOX3) не влияли на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Аналогичный результат был отмечен в текущем исследовании, но роль rs3803662 в прогнозе пациентов с РМЖ в популяции хань редко анализировалась. Изучались генетические факторы, связанные с прогнозом РМЖ у женщин в провинции Хэнань, с помощью ОНП (генетический маркер третьего поколения), которые имеют региональные и этнические различия. Было определено, что ОНП rs10069690 (TERT), rs2046210 (6q25.1), rs2981582 (FGFR2) и rs889312 (MAP3K1) не были связаны с DFS, а rs3803662 (TOX3 / TNRC9) были связаны с DFS. Генотип GG rs3803662 (TOX3 / TNRC9) был связан с худшим прогнозом и увеличивал рецидивный риск рака груди почти в три раза.

В то же время, в сочетании с результатами предыдущих исследований, ген TOX3 играет определенную роль в возникновении и развитии рака груди у женщин китайской популяции. Сообщалось, что ген TOX3 в злокачественных опухолях, в основном участвует в процессе транскрипции. Продемонстрировано, что TOX3 является антионкогеном и больше экспрессируется в опухолях просвета. Эти исследования подтвердили роль TOX3 в развитии РМЖ, но вопрос о том, как он регулируется, сложен и неизвестен.

По мере развития биоинформации появляется все больше

многофункциональных программ, которые значительно ускорили интеграцию и использование существующих биомедицинских данных. Исследования в области биоинформатики помогают нам найти наиболее разумные и эффективные методы или подходы для лечения и профилактики заболеваний. Для анализа TOX3 использовались инструменты биоинформатики, такие как GO, KEGG и байесовские сети. С помощью анализа GO, было выявлено, что TOX3 / TNRC9 выполняет три функции: молекулярная функция, клеточный компонент и биологический процесс. Анализа KEGG показал, что IGF-IGF1R-PI3K-Akt-mTOR-S6K был наилучшим возможным путем для дифференцировки клеток при РМЖ, а ER-TOX3 / TNRC9 был оценен как основной путь для выживания опухолевых клеток с помощью байесовских сетей. Эти результаты обеспечивают теоретическую основу для таргетной терапии РМЖ, а также закладывают теоретическую основу для изучения механизмов действия гена TOX3.

В исследовании, посвященном трижды-негативному раку молочной железы (TNBC), являющемуся подтипом с неблагоприятным прогнозом и высокой гетерогенностью, была показана роль определения ОНП в прогнозе течения TNBC. Авторами были проанализированы ОНП-базы данных (NextBio, Ensembl, NCBI и MirSNP), выделены 111 ОНП, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. По результатам исследования SNP rs1054135 в гене белка 4-го белка жирных кислот adipocyte (FABP4) является предиктором рецидива заболевания. G-аллель rs1054135 ассоциировалась со снижением риска прогрессирования заболевания и длительной выживаемостью без признаков заболевания.

Доступ к генам-кандидатам показал, что средний риск развития РМЖ характерен для редких мутаций в генах, участвующих в репарации ДНК (PALB2, BRIP1, CHEK2, ATM и RAD50). Глобальная ассоциация по исследованию генома (GWAS) определила низкий процент ОНП по восприимчивости к РМЖ внутри генов, а также в хромосомных локусах без известного гена (LSP1, TOX3, FGFR2, TGFB1, MAP3K1, 2q35 и 8q).

Наследственный рак молочной железы, вызванный

мутациями, встречается у ашкенази еврейского происхождения. Эти мутации составляют 80-90% наследственного РМЖ и случаев рака яичников в этой этнической группе. Эти ОНП включают 185delAG и 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в BRCA2. Недавний метаанализ по оценкам женщин с 185delAG или 5382insC показал, что мутация BRCA1 имеет приблизительно 60% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет, для женщин с мутацией 6174delT BRCA2 риск оценивается около 50%. Эти мутации увеличивают риск развития РМЖ и у мужчин, оценивается в 6,9% в возрасте 80 лет для мужчин с мутацией BRCA2.

Fuji et.al.(2011) изучал частоту мутации 5382insC(rs76171189) и 18delAG, гена BRCA1 с помощью ARMS-PCR у 100 иранских больных с РМЖ. Были отобраны контрольные образцы от 30 здоровых женщин. Они сообщили о значительной корреляции между мутацией 5382insC (rs76171189) и 18delAG с РМЖ.

В работе Johnson et al. изучили 1037 потенциально функциональных ОНП у 437 женщин с двусторонним первичным РМЖ и 2463 контрольных больных. Их результаты показали, что двадцать пять из этих ОНП в BRCA1, BRCA2, ATM, TP53 и гены CHEK2 были ассоциированы с заболеванием. ОНП, которые имели аллель риска для РМЖ, включали ОНП гена BRCA1 (rs1799950, rs4986850, rs22279945, rs16942 и rs1799966), ОНП гена BRCA2 (rs766173, rs144848, rs4987117, rs1799954, rs11571746, rs11571747, rs4987047, rs11571833 и rs1801426), ОНП гена ATM (rs3218707, rs4987945, rs4986761, rs3218695, rs1800056, rs1800057, rs3092856, rs1800058 и rs1801673), ОНП гена CHEK2 (rs1787991) и ОНП гена TP53 (rs1042522).

Сох et al. выделили девять ОНП, ассоциированных с РМЖ. Авторами представлены доказательства для CASP8 D302H (rs1045485) с коэффициентами развития 0,89 и 0,74 для гетерозигот и редких гомозигот. Для TGFB1 L10P (rs1982073) - с коэффициентами 1,07 и 1,16 для гетерозигот и редких гомозигот соответственно.

Stacey и авторы (2007) генотипировали приблизительно 300 000 ОНП у 1600 исландцев с РМЖ. Было сообщено о связи

rs13387042 в хромосоме 2q35 и rs3803662 на хромосоме 16q12.

В 2009 г. были доложены результаты исследования Ahmed et al., в котором было осуществлено исследование ассоциации для локусов восприимчивости к РМЖ в два этапа, включающие 37 012 случая и 40 069 контролей из 33 исследований в CGEMS в коллаборации с Консорциумом ассоциации по изучению РМЖ, было сообщено о доказательствах ассоциаций локусов восприимчивости на 3p (rs4973768) и 17q (rs6504950).

Zheng et al. (2009) осуществил национальное исследование GWAS с целью выявления вариантов риска для РМЖ среди китайских женщин, проанализированы 607728 ОНП в 1505 случаях. Было сообщено, что ОНП rs2046210 на 6q25.1, расположенный вверху гена, кодирующего эстрогеновый рецептор α , проявлял сильную ассоциацию с РМЖ.

Thomas et al. в 2010 г. определили два новых ОНП, ассоциированных с РМЖ после трехэтапного исследования GWAS в 9 770 случаях исследовательской группы и 10 799 контрольной. Первый ОНП на хромосоме 1p11.2 (rs11249433), а второй - на хромосоме 14q24.1 (rs999737). Они также сообщили о ассоциации с локусами на хромосоме 5p12, 2q35, 8q24, 10q26, 5q11.2 и 16q12.1.

На основании вышеизложенного, была определена цель в рамках исследования: определение однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития РМЖ и неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Заключение. Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что некоторые генетические факторы тесно связаны с риском развития и прогнозом течения РМЖ в различных популяциях. Отличия в полученных результатах могут быть связаны с расовыми различиями. Основная цель GWAS - получить информацию по взаимодействию между генами и выявить общие или частичные характеристики этих взаимодействий, связанные с жизненными процессами. Понимание механизма жизнедеятельности на молекулярном уровне способствует изучению функций клеток и жизненных процессов, что дает направления

для изучения причин болезней человека, связанные с риском развития злокачественного новообразования, могут влиять на прогноз, анализ соответствующих ОНП может помочь выявить новые биомаркеры для прогноза течения рака.

Обобщенная клиническая роль ОНП генотипирования у больных ЗНО заключается в обнаружении людей с высоким риском (агрессивной) болезни. Люди с более высокой вероятностью развития (агрессивной) ЗНО могут выбрать начало скрининга и наблюдения в более раннем возрасте или с более высокой частотой. В этой группе также возможно применение профилактических мер, включая диету, коррекцию образа жизни и лекарственную профилактику.

По сравнению с возрастным скринингом, индивидуальный скрининг позволяет уменьшить на 16% количество обследуемых и на 3% снизить гипердиагностику при ряде злокачественных новообразований. ОНП генотипирование можно проводить с высокой точностью, по низкой цене и в любом возрасте, что делает его предпочтительным методом прогнозирования риска развития ЗНО.

Определение ОНП позволяет оценить вероятность развития ЗНО. В настоящее время, они не играют роли истинных диагностических маркеров. Как указал Klein et al., может быть другое клиническое применение определения однонуклеотидных последовательностей. Теоретически, оно может использоваться в сочетании с утвержденными скрининговыми программами, увеличивая прогностическую роль.

Расширение знаний о роли ОНП представляет большой интерес, поскольку это может сыграть решающую роль в оценке новых биомаркеров. Фундаментальные исследования уже выявили несколько полиморфизмов, играющих роль в экспрессии или функции hK2, β -MSP, TMPRSS2 белков и других, которые потенциально могут оказать существенное влияние на их регуляторную деятельность.

В результате многочисленных исследований показано, что различные типы онкологических заболеваний ассоциированы с полиморфными вариантами в генах биосинтеза микроРНК,

таких как DROSHA, DICER1, XPO5, AGO1/2, RAN и др. Нарушения процессинга микроРНК могут быть причиной изменений фенотипа опухолевых клеток и, следовательно, провоцировать развитие злокачественных новообразований. Генетическая вариабельность в генах биосинтеза микроРНК может значительно влиять на процессинг микроРНК и, как следствие, на их регуляторную функцию.

В работе группы авторов выявлена ассоциация полиморфных локусов rs10719 / DROSHA, rs11060845 / PIWIL1 и rs10773771 / PIWIL1, rs3809142 / RAN, rs563002 / DDX20, rs595055 / AGO1, rs2740348 / GEMIN4 и rs1640299 / DGCR8 с риском развития РМЖ у женщин русского этнического происхождения.

РНКаза III Drosha играет ключевую роль в процессинге микроРНК. Drosha, образуя совместно с DGCR8 так называемый микропроцессор, разрезает двуцепочную РНК, в результате чего формируется предшественник микроРНК размером 60–90 нуклеотидов, который представляет собой несовершенную шпильку с выступающим динуклеотидным 3'-ОН-концом. DGCR8 стабилизирует Drosha через белок-белковое взаимодействие и является важным фактором процессинга микроРНК, который включает N-терминальный регион для ядерной локализации, heme-связывающий домен, два dsRBD домена и C-терминальный участок. DGCR8 связывает основание шпильки длинного первичного транскрипта при-микроРНК, ориентируя каталитический домен Drosha таким образом, что фермент становится способным расщеплять при-микроРНК на расстоянии 11 пар оснований от основания шпильки. В случае потери функциональной активности Drosha у мышей может наблюдаться азооспермия. Предполагается, что созревание некоторых микроРНК, опосредованное Drosha, непосредственно влияет на мужскую фертильность. Drosha также может выступать в качестве регулятора экспрессии транскрипционного фактора Neurogenin 2. Недостаток DGCR8 приводит к изменениям в кратковременной синаптической пластичности префронтальной коры головного мозга, изменяет биогенез микроРНК головного мозга. DGCR8

играет важную роль в развитии сосудов, регулируя апоптоз и дифференциацию клеток. Изменения уровня экспрессии гена DGCR8 были выявлены при РМЖ.

По литературным данным полиморфный локус rs10719 в гене DROSHA ассоциирован с риском развития РМЖ. Предполагается, что полиморфный вариант rs10719 нарушает сайт связывания с hsa-miR-1298 в 3'-нетранслируемой области DROSHA. Другой полиморфный вариант rs644236, находящийся в неравновесии по сцеплению с rs10719, ассоциирован с риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе.

В одном из исследований установлено, что полиморфный локус rs417309, расположенный в 3'-нетранслируемой области гена DGCR8, ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ в китайской популяции. О вариабельности экспрессии в зависимости от наличия разных аллелей полиморфного локуса rs417309 свидетельствуют результаты экспериментов, проведенных на клеточных линиях с созданием конструкции плазмидного вектора.

Вышезложенное обуславливает поиск новых биомаркеров, которые могут позволить в клинической практике своевременно выявлять заболевание, стратифицировать больных по группам риска и контролировать ход лечения. Данные показывают, насколько сложными и сочетающимися могут быть клинические эффекты генетической изменчивости. Хотя эти результаты очень интересны, следует отметить, что исследуемые группы пациентов очень гетерогенны. Эта гетерогенность ограничивает интерпретацию генетических вариаций в конкретных клинических ситуациях.

Мутации в шести генах (NCOR1, GATA3, CDH1, ATM, AKT1 и PTEN) значительно коррелировали с соответствующими уровнями экспрессии, были обогащены и вовлечены во множество путей, связанных с раком. GATA-связывающий белок 3 (GATA3) является фактором транскрипции, который имеет решающее значение для морфологии молочных желез и дифференцировки клеток, действует как супрессор опухолей. Мутации ОНП в сайтах AKT1 rs121434592, CDH1 rs587783047 и GATA3

rs763236375 являются основными причинами, влияющими на экспрессию генов. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показал, что экспрессия NCOR1, GATA3, CDH1 и ATM тесно связаны с выживаемостью пациентов с РМЖ.

Исследования Dydensborg et al. показали, что избыточная экспрессия GATA3 может подавлять рост опухоли и метастазирование в легкие. В настоящее время мутации GATA3 ОНП были идентифицированы в образцах РМЖ и положительно коррелировали с уровнями экспрессии, то есть уровень экспрессии также был увеличен в мутантных образцах. Кроме того, исследования Атласа и др. подтвердили, что ген GATA3 идентифицируется с мутациями более чем в >10% всех образцов РМЖ. Кроме того, дальнейший анализ показал, что мутация ОНП в САСА на сайте GATA3 rs763236375 была важной причиной влияния на экспрессию гена. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показывает, что высокая экспрессия этого гена благоприятна для прогноза пациентов с РМЖ.

PI3K/AKT - важный путь передачи сигнала в клетках, который в значительной степени связан с метастазированием злокачественной опухоли. AKT является прямым целевым белком, расположенным ниже PI3K. Все больше данных подтверждают мнение о том, что активация белка AKT играет важную биологическую роль в развитии рака. AKT1 - один из подтипов AKT. Активированный AKT1 фосфорилирует большое количество нижележащих субстратов и участвует в регуляции роста клеток, метаболизма, пролиферации, апоптоза и других процессов. Castaneda et al. обнаружили, что AKT1 тесно связан с ранним развитием РМЖ и может использоваться в качестве ключевого индикатора для ранней диагностики. AKT1 обогащен сигнальным путем PI3K-AKT и несколькими другими путями, тесно связанными с раком, такими как протеогликаны при раке и сигнальный путь MAPK, что указывает на то, что ген, кодирующий AKT1, выполняет важные биологические функции в развитии рака. Более того, наше исследование также показало, что важной причиной корреляции между мутацией ОНП гена AKT1 и экспрессией является мутация CC в сайте AKT1 rs121434592.

Кроме того, как гарант целостности генома ген-супрессор опухолей PTEN играет важную роль в поддержании хромосомной стабильности. PTEN отсутствует у большинства пациентов с РМЖ, особенно с тройным отрицательным РМЖ. Утрата PTEN-фосфорилирования активирует АКТ, и активация регулирует путь PI3K / АКТ, который влияет на прогрессирование РМЖ и прогноз для пациента.

Ко-репрессор 1 ядерного рецептора (NCOR1) является ко-регулятором транскрипции, который связывает модифицирующие хроматин ферменты с ген-специфическими факторами транскрипции и взаимодействует с членами семейства факторов транскрипции VTB-ZF, чтобы играть важную роль в развитии и функционировании Т-клеток. Низкая экспрессия NCOR1 связана с приобретенной устойчивостью к тамоксифену у мышей с моделью РМЖ. Недавние данные также показали, что снижение экспрессии NCOR1 в значительной степени связано с более коротким RFS у пациентов с РМЖ, предполагая плохой прогноз, который может быть связан с вовлечением иммунной системы и повышенной лекарственной устойчивостью. В этом исследовании экспрессия NCOR1 гена была значительно снижена в мутированных образцах, и результаты корреляционного анализа показали, что мутация однонуклеотидных полиморфизмов в гене отрицательно коррелировала с уровнем экспрессии. Более того, данные анализа OS и RFS подтвердили плохой прогноз, связанный с низкой экспрессией NCOR1, что согласуется с другими исследованиями.

Е-кадгерин (CDH1) и мутировавшие при атаксии телеангиэктазии (ATM) - это гены-супрессоры опухолей, которые участвуют в множестве сигнальных путей, включая пути активации опухолей, апоптоза и сигнальном пути белка p53. CDH1 часто мутирует при диффузном раке желудка и лобулярном РМЖ. Пациенты с диффузным раком желудка с мутацией CDH1, имеют более короткое время выживания. Кроме того, мутации в ATM тесно связаны с РМЖ, раком яичников и другими видами злокачественных опухолей. Экспрессия ATM подавляется при РМЖ и предполагает плохой прогноз. Гиперметилование промотора

гена ATM может повлиять на механизм репарации ДНК, вызывая нарушение регуляции сигнального пути ATM / p53, тем самым влияя на прогрессирование опухоли РМЖ. Выявлена корреляция между мутацией CC и экспрессией ОНП CDH1 в сайте rs587783047. Анализ общей и безсобытийной выживаемости показал, что снижение экспрессии ATM и, наоборот, повышенная экспрессия CDH1 пагубно влияет на прогноз пациентов.

Некоторые исследователи полагали, что rs88931 (MAP3K1) сильно коррелировал с отдаленной выживаемостью без признаков заболевания (DDFS), DFS и OS РМЖ, положительного по рецепторам гормонов. Ямамото-Ибусуки и др. подтвердили, что гомозиготные аллели rs2046210 показали худшую безрецидивную выживаемость. Hein et al. показали, что rs2981582 (FGFR2), rs889312 (MAP3K1) и rs3803662 (TOX3) не влияли на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Аналогичный результат был отмечен в текущем исследовании, но роль rs3803662 в прогнозе пациентов с РМЖ в популяции хань редко анализировалась. Изучались генетические факторы, связанные с прогнозом РМЖ у женщин в провинции Хэнань, с помощью ОНП (генетический маркер третьего поколения), которые имеют региональные и этнические различия. Было определено, что ОНП rs10069690 (TERT), rs2046210 (6q25.1), rs2981582 (FGFR2) и rs889312 (MAP3K1) не были связаны с DFS, а rs3803662 (TOX3 / TNRC9) были связаны с DFS. Генотип GG rs3803662 (TOX3 / TNRC9) был связан с худшим прогнозом и увеличивал рецидивный риск рака груди почти в три раза.

В то же время, в сочетании с результатами предыдущих исследований, ген TOX3 играет определенную роль в возникновении и развитии рака груди у женщин китайской популяции. Сообщалось, что ген TOX3 в злокачественных опухолях, в основном, участвует в процессе транскрипции. Продемонстрировано, что TOX3 является антионкогеном и больше экспрессируется в опухолях просвета. Эти исследования подтвердили роль TOX3 в развитии РМЖ, но вопрос о том, как он регулируется, сложен и неизвестен.

По мере развития биоинформации появляется все больше многофункциональных программ, которые значительно ускорили интеграцию и использование существующих биомедицинских данных. Исследования в области биоинформатики помогают нам найти наиболее разумные и эффективные методы или подходы для лечения и профилактики заболеваний. Для анализа TOX3 использовались инструменты биоинформатики, такие как GO, KEGG и байесовские сети. С помощью анализа GO, было выявлено, что TOX3 / TNRC9 выполняет три функции: молекулярная функция, клеточный компонент и биологический процесс. Анализа KEGG показал, что IGF-IGF1R-PI3K-Akt-mTOR-S6K был наилучшим возможным путем для дифференцировки клеток при РМЖ, а ER-TOX3 / TNRC9 был оценен как основной путь для выживания опухолевых клеток с помощью байесовских сетей. Эти результаты обеспечивают теоретическую основу для таргетной терапии РМЖ, а также закладывают теоретическую основу для изучения механизмов действия гена TOX3.

В исследовании, посвященном трижды-негативному раку молочной железы (TNBC), являющемуся подтипом с неблагоприятным прогнозом и высокой гетерогенностью, была показана роль определения ОНП в прогнозе течения TNBC. Авторами были проанализированы ОНП-базы данных (NextBio, Ensembl, NCBI и MirSNP), выделены 111 ОНП, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. По результатам исследования SNP rs1054135 в гене белка 4-го белка жирных кислот adipocyte (FABP4) является предиктором рецидива заболевания. G-аллель rs1054135 ассоциировалась со снижением риска прогрессирования заболевания, и длительной выживаемостью без признаков заболевания.

Доступ к генам-кандидатам показал, что средний риск развития РМЖ характерен для редких мутаций в генах, участвующих в репарации ДНК (PALB2, BRIP1, CHEK2, ATM и RAD50). Глобальная ассоциация по исследованию генома (GWAS) определила низкий процент ОНП по восприимчивости к РМЖ внутри генов а также в хромосомных локусах без известного гена (LSP1, TOX3, FGFR2, TGFB1, MAP3K1, 2q35 и 8q).

Наследственный рак молочной железы, вызванный мутациями, встречается у ашкенази еврейского происхождения. Эти мутации составляют 80-90% наследственного РМЖ и случаев рака яичников в этой этнической группе. Эти ОНП включают 185delAG и 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в BRCA2. Недавний метаанализ по оценкам женщин с 185delAG или 5382insC показал, что мутация BRCA1 имеет приблизительно 60% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет, для женщин с мутацией 6174delT BRCA2 риск оценивается около 50%. Эти мутации увеличивают риск развития РМЖ и у мужчин, оценивается в 6,9% в возрасте 80 лет для мужчин с мутацией BRCA2.

Fiuji et al.(2011) изучал частоту мутации 5382insC (rs76171189) и 18delAG, гена BRCA1 с помощью ARMS-PCR у 100 иранских больных с РМЖ. Были отобраны контрольные образцы от 30 здоровых женщин. Они сообщили о значительной корреляции между мутацией 5382insC (rs76171189) и 18delAG с РМЖ.

В работе Johnson et al. изучили 1037 потенциально функциональных ОНП у 437 женщин с двусторонним первичным РМЖ и 2463 контрольных больных. Их результаты показали, что двадцать пять из этих ОНП в BRCA1, BRCA2, ATM, TP53 и гены CHEK2 были ассоциированы с заболеванием. ОНП, которые имели аллель риска для РМЖ, включали ОНП гена BRCA1 (rs1799950, rs4986850, rs22279945, rs16942 и rs1799966), ОНП гена BRCA2 (rs766173, rs144848, rs4987117, rs1799954, rs11571746, rs11571747, rs4987047, rs11571833 и rs1801426), ОНП гена ATM (rs3218707, rs4987945, rs4986761, rs3218695, rs1800056, rs1800057, rs3092856, rs1800058 и rs1801673), ОНП гена CHEK2 (rs1787991) и ОНП гена TP53 (rs1042522).

Cox et al. выделили девять ОНП, ассоциированных с РМЖ. Авторами представлены доказательства для CASP8 D302N (rs1045485) с коэффициентами развития 0,89 и 0,74 для гетерозигот и редких гомозигот. Для TGFB1 L10P (rs1982073) - с коэффициентами 1,07 и 1,16 для гетерозигот и редких гомозигот соответственно.

Stacey и авторы (2007) генотипировали приблизительно 300 000 ОНП у 1600 исландцев с РМЖ. Было сообщено о связи

rs13387042 в хромосоме 2q35 и rs3803662 на хромосоме 16q12.

В 2009 г. были доложены результаты исследования Ahmed et al., в котором было осуществлено исследование ассоциации для локусов восприимчивости к РМЖ в два этапа, включающие 37 012 случая и 40 069 контролей из 33 исследований в CGEMS в коллаборации с Консорциумом ассоциации по изучению РМЖ, было сообщено о доказательствах ассоциаций локусов восприимчивости на 3p (rs4973768) и 17q (rs6504950).

Zheng et al. (2009) осуществил национальное исследование GWAS с целью выявления вариантов риска для РМЖ среди китайских женщин, проанализированы 607728 ОНП в 1505 случаях. Было сообщено, что ОНП rs2046210 на 6q25.1, расположенный вверху гена, кодирующего эстрогеновый рецептор α , проявлял сильную ассоциацию с РМЖ.

Thomas et al. в 2010 г. определили два новых ОНП, ассоциированных с РМЖ после трехэтапного исследования GWAS в 9 770 случаях исследовательской группы и 10 799 контрольной. Первый ОНП на хромосоме 1p11.2 (rs11249433), а второй - на хромосоме 14q24.1 (rs999737). Они также сообщили о ассоциации с локусами на хромосоме 5p12, 2q35, 8q24, 10q26, 5q11.2 и 16q12.1.

На основании вышеизложенного, была определена цель в рамках исследования: определение однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития РМЖ и неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Не понятно, какое отношение в монографии....

Заключение. Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что некоторые генетические факторы тесно связаны с риском развития и прогнозом течения РМЖ в различных популяциях. Отличия в полученных результатах могут быть связаны с расовыми различиями. Основная цель GWAS - получить информацию по взаимодействию между генами и выявить общие или частичные характеристики этих взаимодействий, связанные с жизненными процессами. Понимание механизма жизнедеятельности на молекулярном уровне способствует изучению функций клеток и жизненных процессов, что дает направления для изучения причин болезней человека.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ЗАМЕНЫ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Исследование проведено в соответствии с «Правилами проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» с приказом №442 от 25.07.2007 г., утвержденным Министром Здравоохранения РК. В рамках программы соблюдены требования Госстандарта РК «Надлежащая лабораторная практика. Основные положения» утвержденные Министром индустрии и торговли РК приказом № 557, №575 от 29.12.2006 г.

В рамках проведения исследования соблюдены этические принципы проведения биомедицинских исследований Республики Казахстан, национального и международных руководств по этике исследований с участием человека в качестве испытуемого и/или животных.

Получено одобрение локальной этической комиссии Казахского Национального медицинского университета им. Асфендиярова № 7 от 14.03.2017 г.

Дизайн исследования: Данное исследование является проспективным, сравнительным, диагностическим.

В исследование включены женщины казахской популяции, идентифицирующие себя по этнической принадлежности к казахской популяции. На 1 этапе было предусмотрено формирование 2 групп: группа исследования (пациенты с установленным диагнозом РМЖ) и группа контроля (условно здоровые люди).

Группа исследования – женщины казахской популяции с морфологически подтвержденным РМЖ.

Группа контроля – сформирована из условно здоровых женщин казахской популяции.

На 2 этапе исследования из группы пациентов с установленным диагнозом РМЖ сформированы 2 подгруппы:

Группа неблагоприятного прогноза: трижды негативный/низкодифференцированный рак/возраст на момент установления диагноза менее 50 лет/двустороннее поражение.

Контрольная группа: прочие пациенты с установленным диагнозом РМЖ.

Перед включением в исследование всем потенциальным участникам исследования проводилась процедура информирования о целях и задачах исследования, потенциальных рисках, нежелательных явлениях и потенциальной пользе участия в исследовании. Всеми участниками исследования была подписана форма информированного согласия на участие в исследовании.

Первичный сбор данных осуществлялся после подписания «Информированного согласия на участие в исследовании» в момент амбулаторного приема врача онколога. Во время визита осуществлялся сбор анамнестических, клинических данных, а также данных лабораторных и инструментальных методов исследований.

В 1 группе (пациентки РМЖ) фиксировалась распространенность процесса (RECIST), объем предшествующих обследований и лечения, назначенного по поводу основного заболевания и сопутствующей патологии.

Сбор данных осуществлен с помощью утвержденных форм документов – «Индивидуальная карта исследуемого» и «Анкета исследуемого»

Участники исследования были обследованы в соответствии с «Периодическим протоколам диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Казахстан».

В рамках исследования использовались следующие лабораторные методы:

- Патоморфологические методы с использованием иммуногистохимических методов для подтверждения онко-

логического диагноза и определения прогностической группы.

- Лабораторные анализы согласно исследовательской программе:

- выделение ДНК из образцов крови (согласно стандартным протоколам ЕС 7ФР);

- молекулярно-генетическое исследование с помощью ПЦР реал-тайм генотипирования на чип-тест-системах.

Рекрутинг исследуемых осуществлялся в профильных медицинских организациях. Исследуемые основной группы – из состоящих на диспансерном учете в Городском онкологическом диспансере г. Астана и Областном онкологическом диспансере г. Кокшетау. Исследуемые контрольной группы – из числа лиц, обратившихся в организации ПМСП г. Астана.

На 1 этапе сформированы 2 группы пациентов:

Основная группа – 200 пациенток с диагнозом РМЖ.

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет.
- Морфологически подтвержденный диагноз РМЖ с результатами иммуно-гистохимического исследования.
- Общее состояние по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): Статус ≤ 2 ;
- Ожидаемая продолжительность жизни > 24 недель.
- Отсутствие любых психологических, семейных, социологических или географических условий, потенциально препятствующих проведению исследования согласно протоколу и плану наблюдения.
- Подписанное письменное информированное согласие.

Критерии не включения:

- Отсутствие морфологической верификации диагноза.
- Невозможность получения информированного согласия.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Уязвимые группы населения.
- **Контрольная группа** – 216 условно здоровых женщин казахской популяции.

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет.
- Отсутствие любых психологических, семейных, социологических или географических условий, потенциально препятствующих проведению исследования, согласно протоколу и плану наблюдения.
- Подписанное письменное информированное согласие.
- Отсутствие онкологического заболевания любой локализации в анамнезе и на момент включения в исследование.

Критерии не включения:

- Невозможность получения информированного согласия.
- Отказ пациента от участия в исследовании.
- Уязвимые группы населения.

После получения информированного согласия и заполнения первичной документации «Индивидуальная карта исследуемого» и «Анкеты исследуемого» осуществлялся забор биологического материала – 9 мл. периферической венозной крови. Кровь из локтевой вены собиралась в 1 вакутейнер с ЭДТА. Забор биологического материала (венозная кровь) осуществлялся согласно формы «Стандартная операционная процедура забора анализа крови»

Транспортировка биологического материала в лабораторию для выделения ДНК осуществлялась с соблюдением «холодовой цепи» - мероприятий по хранению и транспортировке биоматериала при надлежащей температуре и в надлежащих условиях от пункта сбора до пункта их использования при температурном режиме +4+8 С.

Биологический материал центрифугировался, из клеточного остатка производилось выделение нуклеиновых кислот, их количественный и качественный анализ, последующее замораживание и хранение. Выделение ДНК для последующего определения однонуклеотидных полиморфизмов проводилось в соответствии с формы «Стандартная операционная процедура выделение ДНК» (Формирование банка биологического мате-

риала и хранение ДНК осуществлено в условиях ПЦР - лаборатории БМЦ УДП г. Астана РК. Условия хранения биоматериала (выделенная ДНК) -20С0.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в ДНК проведено с использованием сформированных на заказ чип-платформ 128 ОНП и реагентов:

1. TaqMan® OpenArray® Genotyping Plate, Custom Format 128;
2. OpenArray® 384-well Sample Plates;
3. OpenArray® Loader Tips;
4. TaqMan® OpenArray® Genotyping Master Mix.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на оборудовании «Quant Studio 12R Flex Real-Time PCR System» с возможностью:

1. выбора конфигурации термоблока: 128 лунок, 128 лунок для работы в скоростном режиме (128 Fast), 384 лунки, блок для проточных карт и блок для OpenArray-пластин;
2. многоцветного детектирования (возможность проведения мультиплексных исследований);
3. использования наборов для анализа экспрессии генов, ОНП генотипирования и анализа копийности генов на основе технологии TaqMan;
4. проведения цифровой ПЦР (digital PCR) при использовании технологии OpenArray;
5. независимого анализа кривых плавления ДНК и снятие полной кривой амплификации при типировании ОНП;
6. автоматизирования процесса;
7. экспорта и импорта данных.
8. Сформирован “Data-bank” результатов проведения генотипирования в цифровом формате.

Статистический анализ проводился с использованием программ: IBM SPSS Statistics 26.0, StatTech v. 2.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормаль-

ного распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Уровень достоверности <5% ($p < 0,05$) с соответствующим ДИ 95%.

ФОРМИРОВАНИЕ СПИСКА ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗОМ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В рамках проводимого исследования нами был проведен анализ баз данных для определения ОНП ассоциированных с прогнозом и течением рака молочной железы в различных этнических популяциях.

Проведено изучение следующих баз данных:

DbSNP (a database of single nucleotide polymorphisms) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

База данных одиночных нуклеотидных полиморфизмов (dbSNP) - это архив генетических вариаций внутри и между различными видами, разработанный и размещенный Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) в сотрудничестве с Национальным институтом исследования генома человека (NHGRI). Он содержит данные по ряду молекулярных вариаций:

- SNP;
- делеции и вставки коротких полиморфизмов (indels / DIPs);
- микроспутник-маркеры или короткие тандемные повторы (STR);
- полинуклеотидные полиморфизмы (MNP);
- гетерозиготные последовательности и взаимодействия между названными вариациями;

На конец августа 2019 года, база данных dbSNP содержала около 2 миллиардов результатов, представляющих более 675 миллионов различных геномных вариантов.

23andMe (<https://www.23andme.com/>) проект изучения предрасположенности к заболеваниям, включает

отчеты, соответствующие требованиям FDA в отношении генетических рисков для здоровья, так и отчеты, основанные на исследованиях 23andMe и не проверенные FDA. В рамках проекта используется генотипирование для выявления выбранных клинически значимых вариантов геномной ДНК взрослых людей из слюны с целью сообщения и интерпретации генетических рисков для здоровья. Результаты анализов не предназначены для диагностики какого-либо заболевания. Этническая принадлежность может повлиять на актуальность каждого отчета и то, как интерпретируются результаты вашего генетического риска для здоровья. В каждом отчете о генетическом риске для здоровья описывается, есть ли у человека варианты, связанные с более высоким риском развития заболевания, но не описывается общий риск развития заболевания. База данных используются для определения статуса носителя и о генетическом риске для здоровья.

SNPedia (<http://www.SNPedia.com>) SNPedia.com представляет собой энциклопедию, содержащую обширную базу знаний, связывающую генетические варианты и медицинские состояния, а также особенности, цитирующую более 30 000 рецензируемых научных публикаций. SNPedia - это основная энциклопедия и де-факто доступный ресурс для информации о генетических маркерах, который в настоящее время охватывает 110 413 генетических вариантов. SNPedia работает под лицензией Creative Commons, и является ресурсом для академического и некоммерческого использования. Она интегрирована с Promethease.com - службой поиска литературы, что позволяет загружать необработанные данные ДНК (из таких сервисов, как Ancestry.com, 23andMe и другие) и автоматически сравнивать их с SNPedia, чтобы получить результаты анализа генома.

SNPdbe (<http://www.rostlab.org/services/snpdbe>) - это nsSNP база данных значимости функциональных эффектов белков. Она объединяет несколько различных баз данных. В настоящее время представлена информация по 155 000 белковым последовательностям, с анализом более чем одного миллиона замен одиночных аминокислот.

HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). Международный проект HarMap с целью разработки карты гаплотипов генома человека, которая описывает общие закономерности изменения последовательности ДНК человека. В рамках этого проекта идентифицированы миллионы SNP, и многие исследования GWAS использовали этот набор данных в исследованиях ассоциации болезней.

PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) – база данных содержащая более 30 миллионов ссылок и рефератов из биомедицинской литературы. Он не включает полнотекстовые журнальные статьи, однако ссылки на полный текст часто присутствуют, если они доступны из других источников, таких как веб-сайт издателя или PubMed Central (PMC).

PharmKGB (<https://www.pharmgkb.org/>) - это исследовательский проект, спонсируемый NIH NHGRI (U24HG010615), финансируемый для сбора, кодирования и распространения знаний о влиянии генетических вариаций человека на реакцию на лекарства. Знания и данные, охватываемые этим соглашением, включают в себя, помимо прочего, аннотации вариантов исследования из литературы, клиническую интерпретацию этих вариантов, сводки генов для очень важных фармакогенов (VIP), схемы путей и сетей, взаимосвязи между геном, лекарствами и заболеваниями и все программное обеспечение, поддерживающее PharmGKB.

SNPinfo (<https://snpinfonihs.nih.gov/snpinfoni/>) – база данных, разработана для всестороннего использования вычислительной (предсказанные функциональные SNP, которые имеют различное влияние между референсным аллелем и альтернативным аллелем), экспериментальной и эпидемиологической информации вместе с результатами исследования полногеномных ассоциаций (GWAS) и информацией о неравновесном сцеплении (LD) для определения приоритетности SNP для дальнейшего исследования генетического картирования.

На основании результатов анализа баз данных, литературных источников сформирован перечень из 87 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с прогнозом и течением РМЖ в различных этнических популяциях (Приложение 1).

На основании выборки осуществлено формирование чип-тест систем с выбранными полиморфизмами. По результатам изучения баз данных сформированы таблицы описания генетической панели для исследования. Характеристика панели для типирования: РМЖ/группа контроля, РМЖ благоприятного / неблагоприятного прогноза представлена в (Приложении 2).

Проведен анализ частоты встречаемости изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в различных этнических популяциях. Результаты анализа были сформированы в сводную таблицу (Приложение 3) содержащую следующие данные:

- наименование полиморфизма;
- наименование аллеля с буквенным указанием возможного однонуклеотидного основания;
- предковое или наследуемое основание;
- частота встречаемости минорного аллеля;
- самая высокая частота, наблюдаемая в любой доступной популяции для минорного аллеля;
- общая частота встречаемости в мире;
- частота встречаемости в африканской популяции;
- частота встречаемости в американской популяции;
- частота встречаемости в европейской популяции;
- частота встречаемости в восточно-азиатской популяции;
- частота встречаемости в южно-азиатской популяции.

Анализ данных производился на основе базы данных из 400 наблюдений из 151 переменной, включая 128 однонуклеотидных полиморфизмов.

При проведении анализа панели генотипирования было выявлено дублирование полиморфизма “rs2032582...102” и “rs2032582...131”, расположенных в столбцах 102 и 131. В тоже время результаты генотипирования после проведения исследования отличались.

С целью определения релевантного результата, проведен дополнительный анализ полученных результатов. Анализ полиморфизма rs2032582 показал, что данный полиморфизм находится в хромосоме 7, и имеет аллели А и С (Т) [chr7-87531302-A-C].

Таким образом результаты генотипирования полиморфизма rs2032582 в 131 столбце исключены из анализируемых данных.

Физические параметры полиморфизмов. Для каждого полиморфизма были определены параметры физического расположения (номер хромосомы и позиция в ней), а также референтное значение аллелей в популяции. Результаты данных о локализации полиморфизмов в хромосомах и референтное значение аллелей представлено в таблице 1.

Таблица 1. Локализация полиморфизма в хромосоме и референтное значение аллелей.

SNP	CHR	POS	REF
rs616488	1	10566215	A
rs33927012	1	17354297	A
rs11203289	1	17380507	G
rs67376798	1	97547947	T
rs3918290	1	97915614	C
rs55886062	1	97981343	A
rs11249433	1	121280613	A
rs6678914	1	202187176	G
rs438034	1	214830617	A
rs12248560	10	96521657	C
rs4244285	10	96541616	G
rs12762549	10	101620771	C
rs1219648	10	123346190	A
rs2981582	10	123352317	A
rs3817198	11	1909006	T
rs3218707	11	108114727	G
rs4986761	11	108124761	T
rs3218695	11	108129778	C
rs1800056	11	108138003	T
rs1800057	11	108143456	C
rs3092856	11	108159732	C
rs1800058	11	108160350	C

SNP	CHR	POS	REF
rs121912658	17	7579329	T
rs1042522	17	7579472	G
rs1799966	17	41223094	T
rs16942	17	41244000	T
rs2227945	17	41244130	T
rs1799950	17	41246481	T
rs80357382	17	41258474	T
rs6504950	17	53056471	G
rs137852985	17	59885849	C
rs1787991	18	55240108	G
rs34945627	18	60036498	C
rs713041	19	1106615	T
rs41412545	19	7172526	C
rs56022120	19	18234789	C
rs12721655	19	41510282	A
rs1045485	2	202149589	G
rs139785364	2	215593483	G
rs13389423	2	215593551	G
rs111367604	2	215593651	C
rs13387042	2	217905832	A
rs115457081	2	227669041	G
rs17863783	2	234602277	G

rs118088833	11	128807038	C
rs11045585	12	21045694	A
rs2229774	12	53605545	G
rs766173	13	32906480	A
rs144848	13	32906729	A
rs4987117	13	32914236	C
rs1799954	13	32914592	C
rs80359062	13	32937504	C
rs11571746	13	32945108	T
rs11571747	13	32945172	A
rs4987047	13	32953529	A
rs11571833	13	32972626	A
rs1801426	13	32972884	A
rs3784099	14	68749927	G
rs121434592	14	105246551	C
rs4778137	15	28327835	C
rs121917739	15	41011016	G
rs4646	15	51502844	A
rs2290203	15	91512067	G
rs3803662	16	52586341	A
rs12922061	16	52635000	C
rs1800566	16	69745145	G
rs9934948	16	73439355	C
rs4968187	17	7572442	C
rs28934577	17	7577511	A
rs11540652	17	7577538	C
rs137852576	X	66905909	G

rs8133052	21	37507501	G
rs17879961	22	29121087	A
rs6001930	22	40876234	T
rs1065852	22	42526694	G
rs4973768	3	27416013	C
rs4415084	5	44662515	C
rs889312	5	56031884	C
rs351855	5	176520243	G
rs1143684	6	3010390	C
rs3805945	6	43006982	T
rs17530068	6	82193109	T
rs12210538	6	110760008	A
rs714368	6	110778128	T
rs9402944	6	138453519	G
rs9389568	6	138466990	T
rs2046210	6	151948366	G
rs3798577	6	152421130	T
rs1045642	7	87138645	A
rs2032582	7	87160618	A
rs2740574	7	99382096	C
rs1799983	7	150696111	T
rs3218536	7	152346007	C
rs1054135	8	82390760	C
rs16902094	8	128320346	A
rs620861	8	128335673	G
rs7853758	9	86900926	G

Проведен анализ частоты изучаемых полиморфизмов в хромосомах. Результаты анализа представлены в таблице 2. 80% локализаций изучаемых однонуклеотидных оснований были представлены 11 хромосомами (17, 13, 1, 11, 6, 2, 10, 7, 15, 16, 19). Оставшиеся 20% изучаемых полиморфизмов локализовались в 10 хромосомах (22, 5, 8, 12, 14, 18, 21, 3, 9, X).

Таблица 2.

Частота расположения SNP
на хромосоме.

CHROM	FREQ	PERCENT
17	12	12.371134
13	10	10.309278
1	9	9.278351
11	9	9.278351
6	9	9.278351
2	7	7.216495
10	5	5.154639
7	5	5.154639
15	4	4.123711
16	4	4.123711
19	4	4.123711
22	3	3.092784
5	3	3.092784
8	3	3.092784
12	2	2.061856
14	2	2.061856
18	2	2.061856
21	1	1.030928
3	1	1.030928
9	1	1.030928
X	1	1.030928

С целью определения роли выбранных полиморфизмов, имеющих клиническую значимость, а также имеющих ассоциацию с развитием рака молочной железы в различ-

ных популяциях произведен анализ баз данных: PharmKGB, PUBMED

Были определены основные фенотипические и клинически значимые взаимодействия у больных РМЖ в различных популяциях.

После получения информированного согласия и забора биоматериала в соответствии с задачами исследования проведено молекулярно-генетическое типирование с использованием чип-платформ у пациенток с РМЖ и условно здоровых женщин казахской популяции (Приложение 4).

Результаты генотипирования оценены с использованием анализа ассоциации заболевания с отсутствующими данными о генотипе «Missing in genotyping». Данный тип анализа рекомендован к применению когда однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) на платформе генотипирования не были успешно проанализированы, где представляющие интерес SNP не находятся на платформе или где общая вариация последовательности определяется только на небольшой части людей.

Этот анализ представляет простую и гибкую схему вероятности для изучения ассоциаций «SNP – заболевание» с такими недостающими данными о генотипах. Анализ вероятности использует доступные данные исследований случай-контроль и справочных панелей (например, НарМар) и должным образом учитывает предвзятый характер выборки случай-контроль, а также неопределенность при выводе неизвестных вариантов.

Соответствующие оценки максимального правдоподобия для генетических эффектов и взаимодействий между генами и средой являются беспристрастными и статистически эффективными.

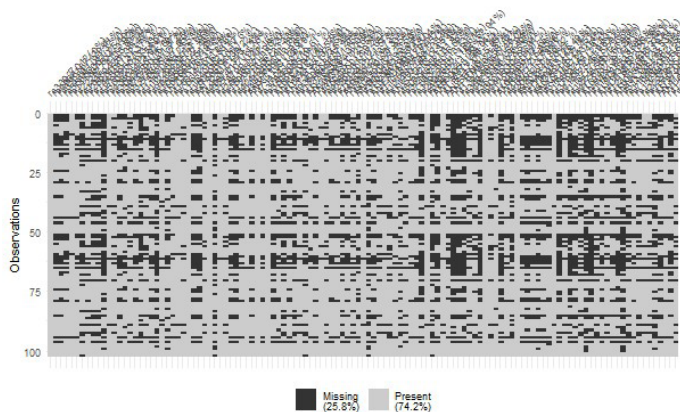


Рисунок 2. «Missing in genotyping» визуальная оценка полноты результатов генотипирования

По результатам проведенного анализа выявлено, что около 26% результатов имеют пропуски. Для каждого полиморфизма проведено определение рискового аллеля на основании базы данных GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

Результаты определения рисковых аллелей представлены в приложении 5 с указанием:

- Наименования полиморфизма;
- Рискового аллеля;

- Отношение шансов;
- Диапазон;

Панель полиморфизмов включала в себя полиморфизмы, локализованные в различных участках различных хромосом, а также в различных функциональных участках генов и межгенных участков. Получены данные по возрастному распределению всех исследуемых. Результаты описательной статистики представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Описательная статистика количественных переменных

Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст	50	41 – 60	416	21	75

Структура распределения по группам больных РМЖ и контрольной группы из условно здоровых женщин представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Описательная статистика категориальных переменных

Показатель	Категории	Абс.	%
Группа исследования	Больные раком молочной железы	200	48,1
	Условно здоровые женщины	216	51,9

Проведен анализ показателя «возраст» в зависимости от группы исследования.

Таблица 5.

Результаты анализа показателя «возраст» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Возраст			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа исследования	Больные раком молочной железы	53	44 – 62	200	< 0,001*
	Условно здоровые женщины	46	35 – 53	216	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при сопоставлении показателя «возраст» в зависимости от группы исследования, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U – критерий Манна–Уитни).

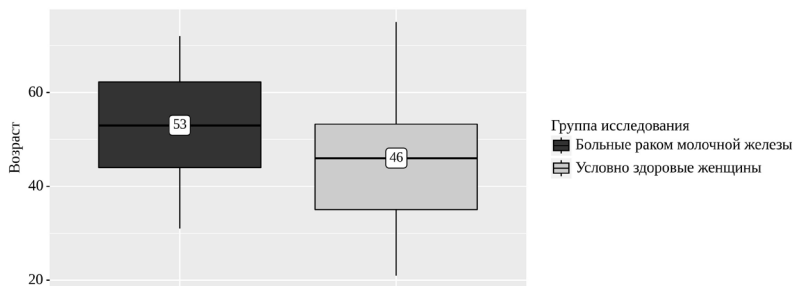


Рисунок 3.– Анализ показателя «Возраст» в зависимости от группы исследования

Был выполнен анализ ранжирования по возрасту в зависимости от группы исследования.

Таблица 6.

Анализ ранжирования по возрасту в зависимости от группы исследования.

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
ранжирование по возрасту	возраст 20-29 лет	0 (0,0)	39 (18,1)	< 0,001*
	возраст 30-39 лет	27 (13,5)	33 (15,3)	
	возраст 40-49 лет	55 (27,5)	53 (24,5)	
	возраст 50-59 лет	48 (24,0)	54 (25,0)	
	возраст 60-69 лет	54 (27,0)	28 (13,0)	
	возраст 70-79 лет	16 (8,0)	9 (4,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе ранжирования по возрасту в зависимости от группы исследования, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

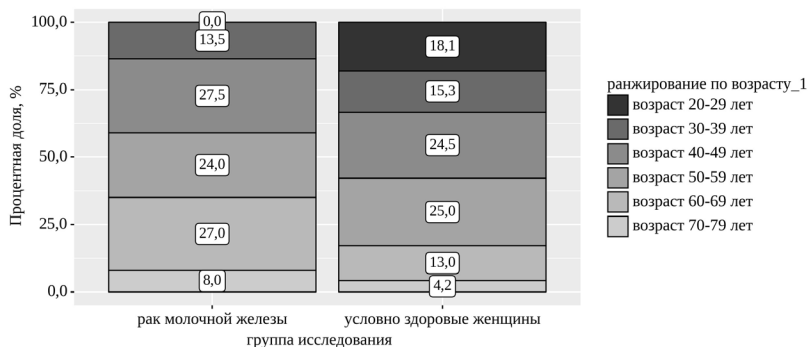


Рисунок 4. – Анализ ранжирования по возрасту в зависимости от группы исследования

В рамках выполнения 2 задачи проведен анализ замены ОНП в зависимости от группы исследования (Таблица 7).

Таблица 7.
Статистически значимые замены однонуклеотидных полиморфизмов в группах исследования

№	Показатели	Категории	группа исследования		p
			рак молочной железы	условно здоровые женщины	
1	rs4646	Гомозиготный генотип C/C	68 (34,0)	101 (46,8)	0,028*
		Гетерозиготный генотип A/C	96 (48,0)	86 (39,8)	
		Минорный генотип A/A	36 (18,0)	29 (13,4)	
2	rs1065852	Гомозиготный генотип G/G	117 (58,5)	139 (64,4)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	37 (18,5)	62 (28,7)	
		Минорный генотип A/A	46 (23,0)	15 (6,9)	
3	rs55886062	Гомозиготный генотип G/G	162 (81,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	38 (19,0)	216 (100,0)	

4	rs4244285	Гомозиготный генотип G/G	133 (66,5)	123 (56,9)	0,002*
		Гетерозиготный генотип A/G	57 (28,5)	91 (42,1)	
		Минорный генотип A/A	10 (5,0)	2 (0,9)	
5	rs67376798	Гомозиготный генотип A/A	192 (96,0)	147 (68,1)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/T	8 (4,0)	69 (31,9)	
6	rs3918290	Гомозиготный генотип C/C	162 (81,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	38 (19,0)	216 (100,0)	
7	rs12721655	Гомозиготный генотип A/A	152 (76,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	48 (24,0)	216 (100,0)	
8	rs4987117	Гомозиготный генотип C/C	148 (74,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	52 (26,0)	216 (100,0)	
9	rs6504950	Гомозиготный генотип G/G	144 (72,0)	168 (77,8)	0,042*
		Гетерозиготный генотип A/G	51 (25,5)	48 (22,2)	
		Минорный генотип A/A	5 (2,5)	0 (0,0)	
10	rs438034	Гомозиготный генотип G/G	118 (59,0)	137 (63,4)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	75 (37,5)	47 (21,8)	
		Минорный генотип A/A	7 (3,5)	32 (14,8)	
11	rs2229774	Гомозиготный генотип G/G	188 (94,0)	216 (100,0)	0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	11 (5,5)	0 (0,0)	
		Минорный генотип A/A	1 (0,5)	0 (0,0)	
12	rs2227945	Минорный генотип T/T	200 (100,0)	198 (91,7)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	0 (0,0)	18 (8,3)	
13	rs139785364	Минорный генотип G/G	200 (100,0)	209 (96,8)	0,015*
		Гетерозиготный генотип A/G	0 (0,0)	7 (3,2)	
14	rs11203289	Минорный генотип G/G	152 (76,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип G/C	48 (24,0)	216 (100,0)	
15	rs1800056	Гомозиготный генотип T/T	194 (97,0)	159 (73,6)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	6 (3,0)	54 (25,0)	
		Минорный генотип C/C	0 (0,0)	3 (1,4)	
16	rs16942	Гомозиготный генотип T/T	75 (37,5)	59 (27,3)	0,026*
		Гетерозиготный генотип C/T	125 (62,5)	157 (72,7)	
17	rs34945627	Минорный генотип C/C	149 (74,5)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	51 (25,5)	216 (100,0)	
18	rs8133052	Гомозиготный генотип A/A	46 (23,0)	84 (38,9)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип A/G	105 (52,5)	79 (36,6)	
		Минорный генотип G/G	49 (24,5)	53 (24,5)	
19	rs4415084	Гомозиготный генотип T/T	50 (25,0)	54 (25,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип C/T	101 (50,5)	162 (75,0)	
		Минорный генотип C/C	49 (24,5)	0 (0,0)	

20	rs3817198	Гомозиготный генотип Т/Т	62 (31,0)	202 (93,5)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	138 (69,0)	14 (6,5)	
21	rs137852576	Гетерозиготный генотип А/Г	76 (38,0)	216 (100,0)	< 0,001*
		Гомозиготный генотип G/G	124 (62,0)	0 (0,0)	
22	rs11571833	Гетерозиготный генотип А/Т	45 (22,5)	216 (100,0)	< 0,001*
		Минорный генотип А/А	155 (77,5)	0 (0,0)	
23	rs80359062	Минорный генотип С/С	133 (66,5)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Г	67 (33,5)	216 (100,0)	
24	rs3218536	Гомозиготный генотип С/С	0 (0,0)	3 (1,4)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	70 (35,0)	205 (94,9)	
		Минорный генотип Т/Т	130 (65,0)	8 (3,7)	
25	rs80357382	Гетерозиготный генотип С/Т	0 (0,0)	27 (12,5)	< 0,001*
		Минорный генотип Т/Т	200 (100,0)	189 (87,5)	
26	rs11571746	Минорный генотип Т/Т	149 (74,5)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	51 (25,5)	216 (100,0)	
27	rs3798577	Гомозиготный генотип Т/Т	159 (79,5)	103 (47,7)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	20 (10,0)	88 (40,7)	
		Минорный генотип С/С	21 (10,5)	25 (11,6)	
28	rs9934948	Гетерозиготный генотип С/Т	0 (0,0)	12 (5,6)	< 0,001*
		Минорный генотип Т/Т	200 (100,0)	204 (94,4)	
29	rs4987047	Минорный генотип А/А	125 (62,5)	163 (75,5)	0,004*
		Гетерозиготный генотип А/Т	75 (37,5)	53 (24,5)	
30	rs6001930	Гетерозиготный генотип С/Т	1 (0,5)	16 (7,4)	< 0,001*
		Минорный генотип С/С	199 (99,5)	200 (92,6)	
31	rs1801673	Минорный генотип А/А	138 (69,0)	181 (83,8)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип А/Т	62 (31,0)	35 (16,2)	
32	rs12922061	Гомозиготный генотип С/С	138 (69,0)	117 (54,2)	0,008*
		Гетерозиготный генотип С/Т	56 (28,0)	89 (41,2)	
		Минорный генотип Т/Т	6 (3,0)	10 (4,6)	
33	rs11249433	Гомозиготный генотип А/А	155 (77,5)	142 (65,7)	0,021*
		Гетерозиготный генотип А/Г	40 (20,0)	69 (31,9)	
		Минорный генотип G/G	5 (2,5)	5 (2,3)	
34	rs351855	Гомозиготный генотип G/G	192 (96,0)	160 (74,1)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип А/Г	8 (4,0)	56 (25,9)	
35	rs13387042	Гетерозиготный генотип А/Г	3 (1,5)	29 (13,4)	< 0,001*
		Минорный генотип А/А	197 (98,5)	187 (86,6)	
36	rs3218707	Гомозиготный генотип А/А	180 (90,0)	120 (55,6)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип А/Г	20 (10,0)	37 (17,1)	
		Минорный генотип G/G	0 (0,0)	59 (27,3)	

37	rs3218695	Гомозиготный генотип А/А	126 (63,0)	148 (68,5)	0,024*
		Гетерозиготный генотип А/С	63 (31,5)	66 (30,6)	
		Минорный генотип С/С	11 (5,5)	2 (0,9)	
38	rs17530068	Гетерозиготный генотип С/Т	4 (2,0)	39 (18,1)	< 0,001*
		Минорный генотип С/С	196 (98,0)	177 (81,9)	
39	rs16902094	Гетерозиготный генотип А/Г	14 (7,0)	48 (22,2)	< 0,001*
		Минорный генотип Г/Г	186 (93,0)	168 (77,8)	
40	rs17879961	Гетерозиготный генотип А/Г	50 (25,0)	216 (100,0)	< 0,001*
		Минорный генотип А/А	150 (75,0)	0 (0,0)	
41	rs4778137	Гомозиготный генотип Г/Г	148 (74,0)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Г	52 (26,0)	216 (100,0)	
42	rs4986761	Гомозиготный генотип Т/Т	11 (5,5)	6 (2,8)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	125 (62,5)	199 (92,1)	
		Минорный генотип С/С	64 (32,0)	11 (5,1)	
43	rs1800058	Гомозиготный генотип Т/Т	135 (67,5)	0 (0,0)	< 0,001*
		Гетерозиготный генотип С/Т	65 (32,5)	216 (100,0)	
44	rs889312	Гомозиготный генотип А/А	36 (18,0)	29 (13,4)	0,028*
		Гетерозиготный генотип А/С	96 (48,0)	86 (39,8)	
		Минорный генотип С/С	68 (34,0)	101 (46,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наибольшему значению индекса Юдена.

Нами был проведен анализ показателя «rs4646» в зависимости от группы исследования.

Таблица 8.

Анализ показателя «rs4646» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4646	Гомозиготный генотип C/C	68 (34,0)	101 (46,8)	0,028*
	Гетерозиготный генотип A/C	96 (48,0)	86 (39,8)	
	Минорный генотип A/A	36 (18,0)	29 (13,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при оценке показателя «rs4646» были выявлены существенные различия ($p = 0,028$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

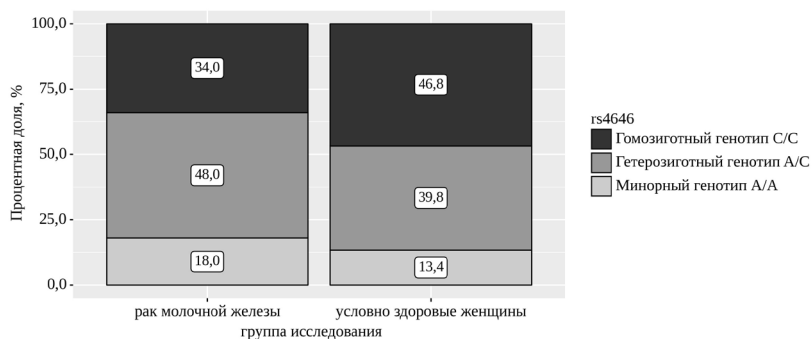


Рисунок 5. – Анализ показателя "rs4646" в зависимости от группы исследования

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs4646» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ $z = 0,396 - 0,506X$ Гетерозиготный генотип А/С - 0,612X Минорный генотип А/А. где Р – вероятность условно здоровых женщин, X Гетерозиготный генотип А/С – rs4646 (0 – Гомозиготный генотип С/С, 1 – Гетерозиготный генотип А/С), X Минорный генотип А/А – rs4646 (0 – Гомозиготный генотип С/С, 1 – Минорный генотип А/А)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,028$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 2,3% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип А/С при оценке влияния показателя «rs4646» сопровождался снижением вероятности у условно здоровых женщин. Минорный генотип А/А при оценке влияния показателя «rs4646» сопровождался снижением вероятности у условно здоровых женщин.

Таблица 9.

Анализ ранжирования по возрасту в зависимости от группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs4646: Гетерозиготный генотип А/С	0,717; 0,486 – 1,058	0,093	0,603; 0,395 – 0,921	0,019*
rs4646: Минорный генотип А/А	0,706; 0,415 – 1,203	0,201	0,542; 0,304 – 0,967	0,038*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

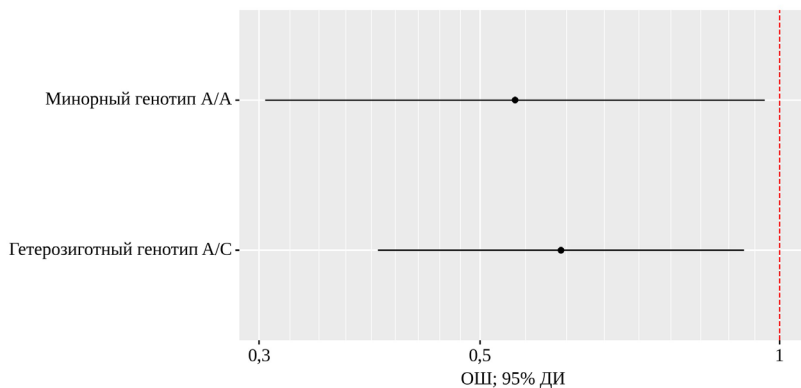


Рисунок 6. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

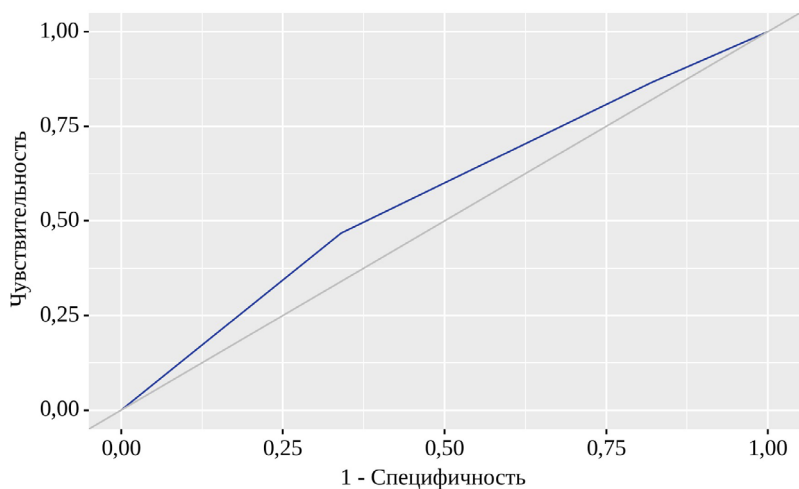


Рисунок 7. – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции Р

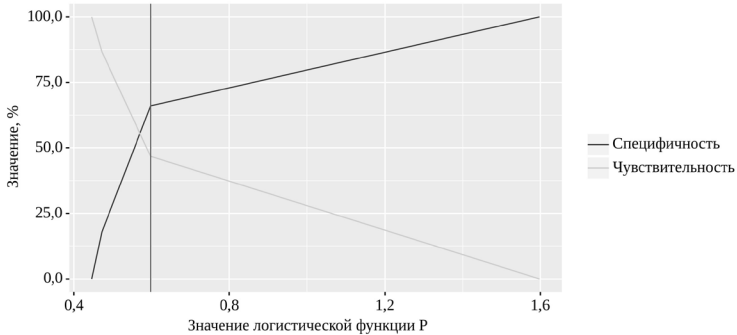


Рисунок 8. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,567 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,513 - 0,622$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,010$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,598. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 46,8% и 66,0%, соответственно.

Проведен анализ показателя «rs1065852» в зависимости от группы исследования.

Таблица 10.

Анализ показателя «rs1065852» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs1065852	Гомозиготный генотип G/G	117 (58,5)	139 (64,4)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	37 (18,5)	62 (28,7)	
	Минорный генотип A/A	46 (23,0)	15 (6,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs1065852» в зависимости от группы исследования, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

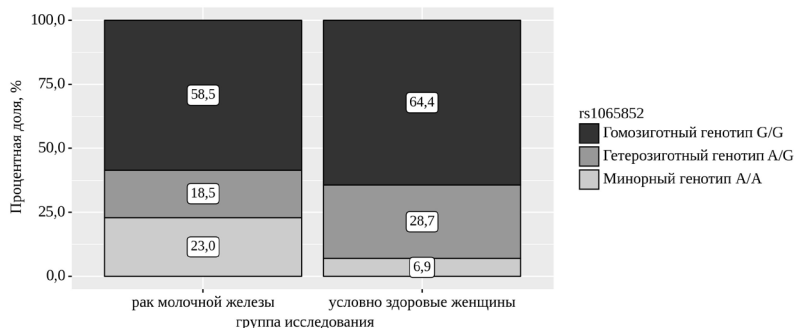


Рисунок 9. – Анализ показателя «rs1065852» в зависимости от группы исследования

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs1065852» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = 0,172 + 0,344X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}} - 1,293X_{\text{Минорный генотип A/A}}$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}}$ – rs1065852 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Гетерозиготный генотип A/G), $X_{\text{Минорный генотип A/A}}$ – rs1065852 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Минорный генотип A/A)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 7,5% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип A/G при оценке влияния показателя «rs1065852» сопровождался увеличением вероятности условно здоровых женщин. Минорный генотип A/A при оценке влияния показателя «rs1065852» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин.

Таблица 11.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs1065852: Гетерозиготный генотип A/G	1,774; 1,116 – 2,818	0,015*	1,410; 0,876 – 2,270	0,156
rs1065852: Минорный генотип A/A	0,250; 0,135 – 0,464	< 0,001*	0,274; 0,146 – 0,517	< 0,001*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

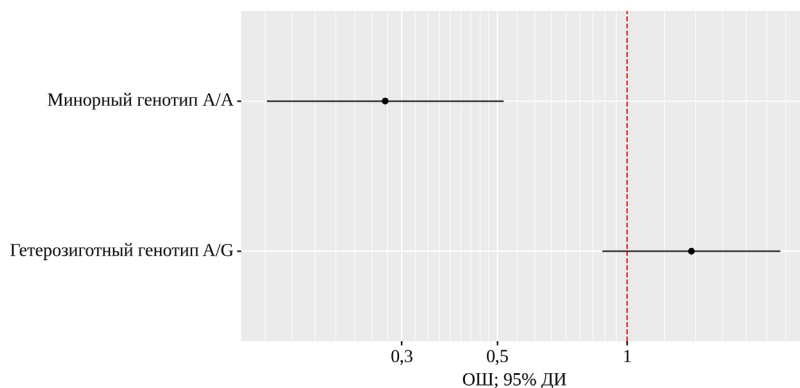


Рисунок 10. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

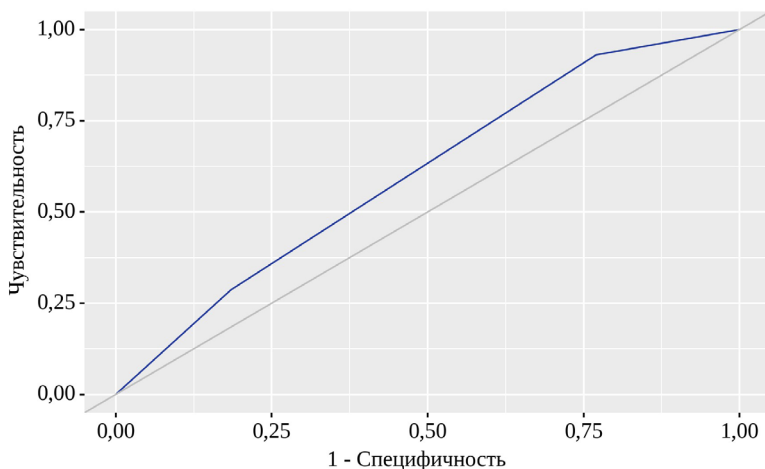


Рисунок 11. – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции P

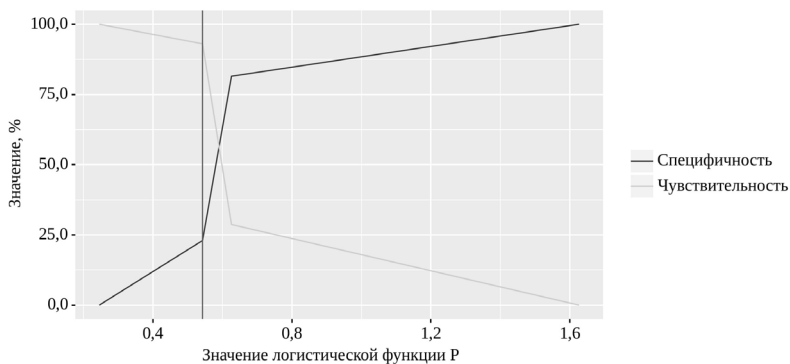


Рисунок 12. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила $0,605 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,551 - 0,659$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса

Юдена составило 0,543. Условно здоровые женщины прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 93,1% и 23,0%, соответственно.

Проведен анализ показателя «rs55886062» в зависимости от группы исследования.

Таблица 12.

Анализ показателя «rs55886062» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		р
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs55886062	Гомозиготный генотип G/G	162 (81,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	38 (19,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при сопоставлении показателя «rs55886062» в зависимости от группы исследования, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

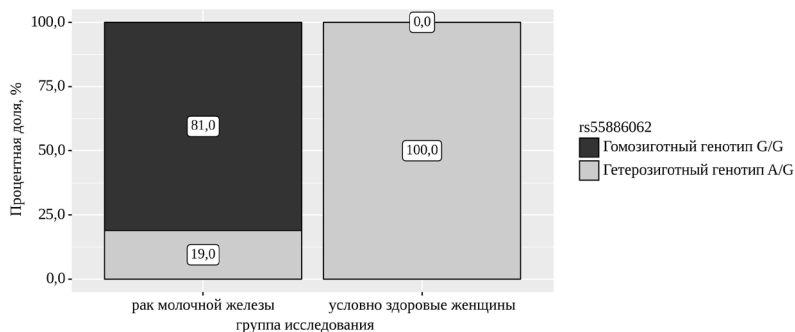


Рисунок 13. – Анализ показателя «rs55886062» в зависимости от группы исследования

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Шансы гетерозиготного генотипа A/G в группе условно здоровых женщин были выше, по сравнению с группой больных раком молочной железы, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: nan – inf).

Гомозиготный генотип G/G был выявлен только в группе больных раком молочной железы. Проведен анализ показателя «rs4244285» в зависимости от группы исследования.

Таблица 13.

Анализ показателя «rs4244285» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4244285	Гомозиготный генотип G/G	133 (66,5)	123 (56,9)	0,002*
	Гетерозиготный генотип A/G	57 (28,5)	91 (42,1)	
	Минорный генотип A/A	10 (5,0)	2 (0,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сопоставления показателя «rs4244285» в зависимости от группы исследования, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

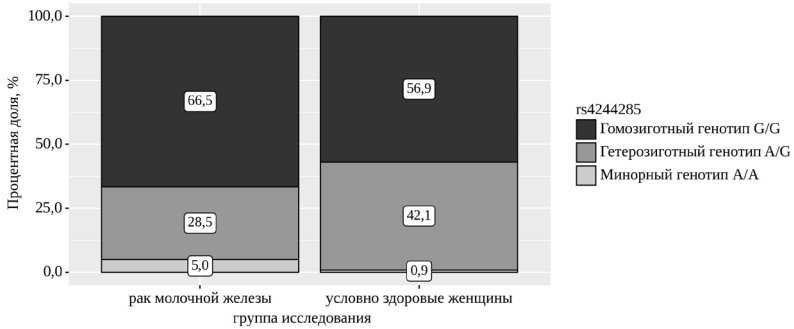


Рисунок 14. – Анализ показателя «rs4244285» в зависимости от группы исследования

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs4244285» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = -0,078 + 0,546X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}} - 1,531X_{\text{Минорный генотип A/A}}$, где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}}$ – rs4244285 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Гетерозиготный генотип A/G), $X_{\text{Минорный генотип A/A}}$ – rs4244285 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Минорный генотип A/A)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 4,3% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип A/G при оценке влияния показателя «rs4244285» сопровождался увеличением вероятности у условно здоровых женщин. Минорный генотип A/A при оценке влияния показателя «rs4244285» сопровождался снижением вероятности у условно здоровых женщин.

Таблица 14.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs4244285: Гетерозиготный генотип A/G	1,826; 1,213 – 2,748	0,004*	1,726; 1,143 – 2,606	0,009*
rs4244285: Минорный генотип A/A	0,178; 0,038 – 0,820	0,027*	0,216; 0,046 – 1,007	0,051

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

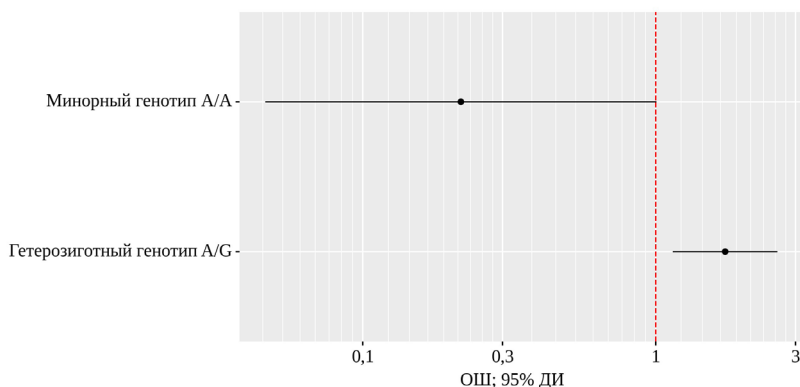


Рисунок 15. – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

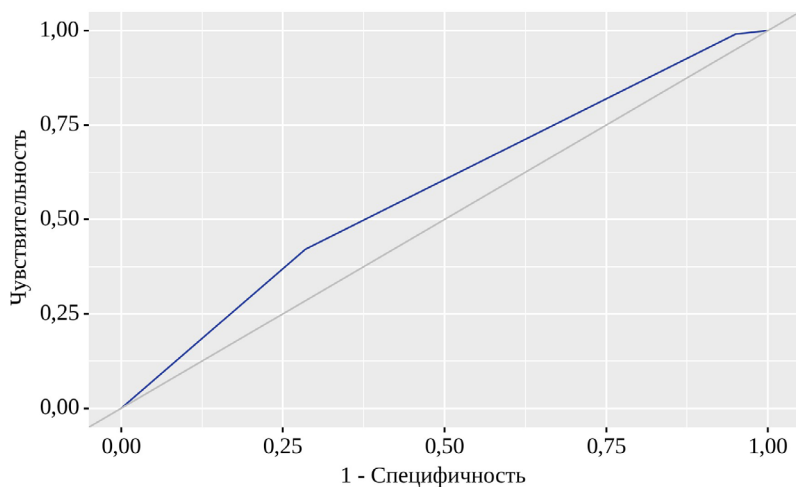


Рисунок 16. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции Р

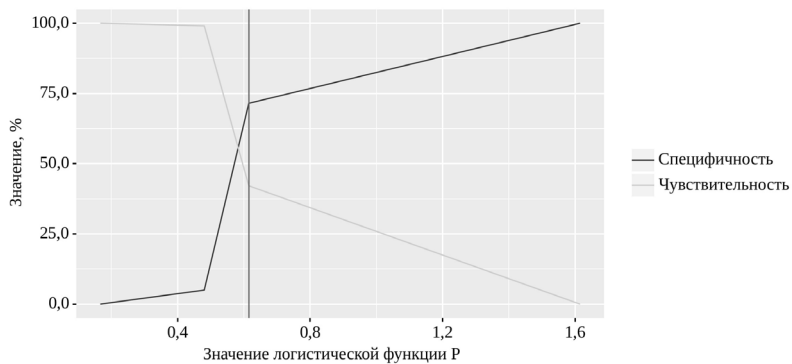


Рисунок 17. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р.

Площадь под ROC-кривой составила $0,579 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,525 – 0,634. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,615. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 42,1% и 71,5% соответственно. Выполнен анализ показателя «rs67376798» в зависимости от группы исследования.

Таблица 15.

Анализ показателя «rs67376798» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs67376798	Гомозиготный генотип А/А	192 (96,0)	147 (68,1)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип А/Т	8 (4,0)	69 (31,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате оценки показателя «rs67376798» в зависимости от группы исследования нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Шансы гетерозиготного генотипа А/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 11,265 раза, по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 5,253 – 24,158).



Рисунок 18. – Анализ показателя «rs67376798» в зависимости от группы исследования

Таблица 17.

Анализ показателя «rs3918290» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3918290	Гомозиготный генотип С/С	162 (81,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	38 (19,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs67376798» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,267 + 2,422X_{\text{Гетерозиготный генотип А/Т}}$$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип А/Т}}$ – rs67376798 (0 – Гомозиготный генотип А/А, 1 – Гетерозиготный генотип А/Т)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 18,1% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип А/Т при оценке влияния показателя «rs67376798» сопровождался увеличением вероятности у условно здоровых женщин.

Таблица 16.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs67376798: Гетерозиготный генотип А/Т	11,265; 5,254 – 24,167	< 0,001*	11,265; 5,254 – 24,167	< 0,001*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

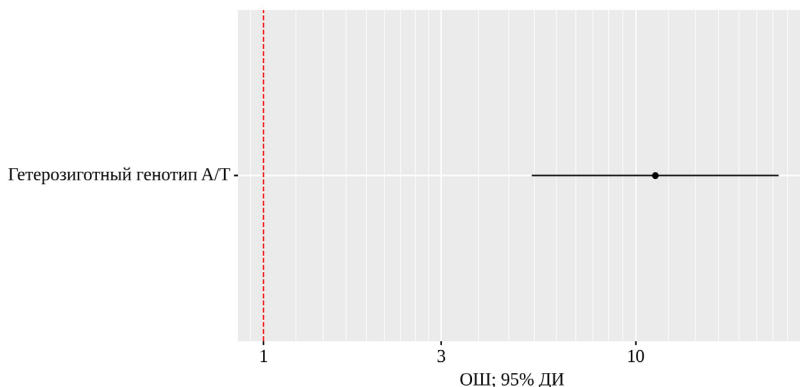


Рисунок 19. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

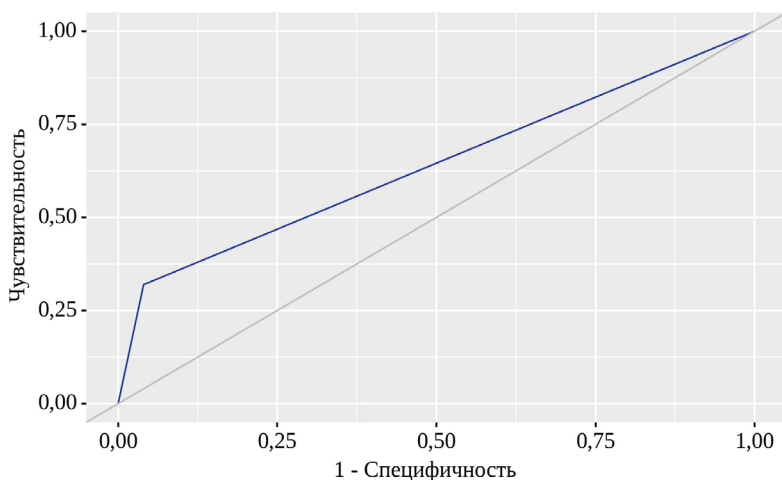


Рисунок 20. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции P

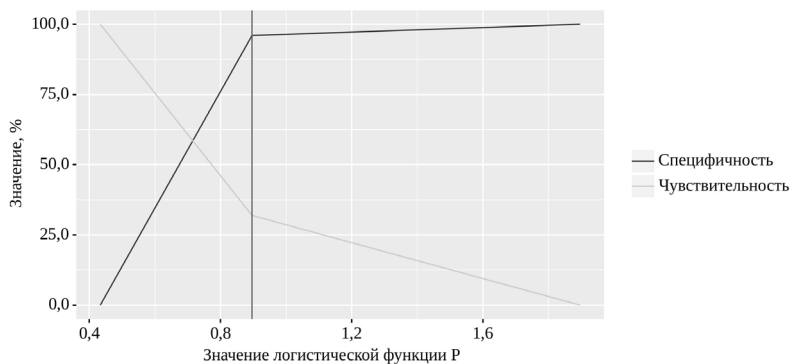


Рисунок 21. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,640 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,587 – 0,692. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса

Юдена, составило 0,896. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 31,9% и 96,0% соответственно.

Проведен анализ показателя «rs3918290» в зависимости от группы исследования.

Таблица 17.

Анализ показателя «rs3918290» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3918290	Гомозиготный генотип С/С	162 (81,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	38 (19,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при анализе показателя «rs3918290» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

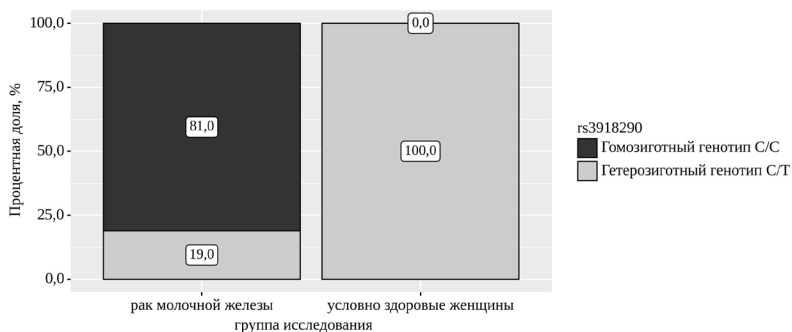


Рисунок 22. Анализ показателя «rs3918290» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Гомозиготный генотип С/С выявлен только в группе больных, что может свидетельствовать о высоком риске развития РМЖ у лиц, имеющих данный генотип.

Был проведен анализ показателя «rs12721655» в зависимости от группы исследования.

Таблица 18.

Анализ показателя «rs12721655» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs12721655	Гомозиготный генотип А/А	152 (76,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип А/Г	48 (24,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при сопоставлении показателя «rs12721655» нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

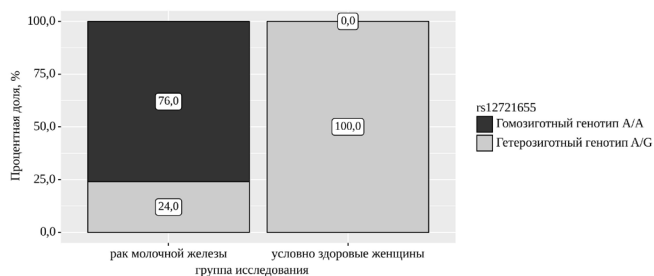


Рисунок 23. Анализ показателя «rs12721655» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Гомозиготный генотип А/А в 76 % случаев выявлен в группе больных РМЖ. Был выполнен анализ показателя «rs4987117» в зависимости от группы исследования.

Таблица 19.

Анализ показателя «rs4987117» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4987117	Гомозиготный генотип С/С	148 (74,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	52 (26,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs4987117» в зависимости от группы исследования были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

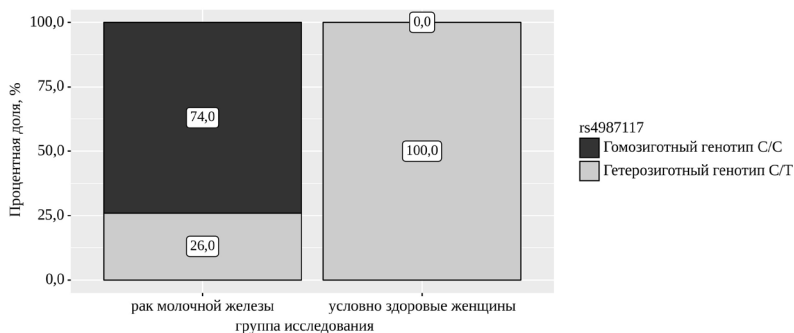


Рисунок 24. – Анализ показателя «rs4987117» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Гомозиготный генотип С/С выявлен в 74% случаев у больных РМЖ.

Выполнен анализ показателя «rs6504950» в зависимости от группы исследования.

Таблица 20.

Анализ показателя «rs6504950» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		р
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs6504950	Гомозиготный генотип G/G	144 (72,0)	168 (77,8)	0,042*
	Гетерозиготный генотип A/G	51 (25,5)	48 (22,2)	
	Минорный генотип A/A	5 (2,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при сопоставлении показателя «rs6504950» в зависимости от группы исследования, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,042$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

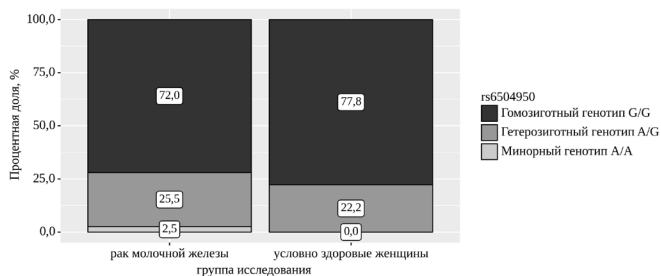


Рисунок 25 Анализ показателя «rs6504950» в зависимости от группы исследования.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs6504950» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = 0,154 - 0,215X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}} - 20,290X_{\text{Минорный генотип A/A}}$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}}$ – rs6504950 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Гетерозиготный генотип A/G), $X_{\text{Минорный генотип A/A}}$ – rs6504950 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Минорный генотип A/A).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,016$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 2,6% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип A/G при оценке влияния показателя «rs6504950» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин. Минорный генотип A/A при оценке влияния показателя «rs6504950» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин.

Таблица 21.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs6504950: Гетерозиготный генотип A/G	0,835; 0,532 – 1,311	0,433	0,807; 0,513 – 1,269	0,352
rs6504950: Минорный генотип A/A	0,000; 0,000 – inf	0,998	0,000; 0,000 – inf	0,998

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

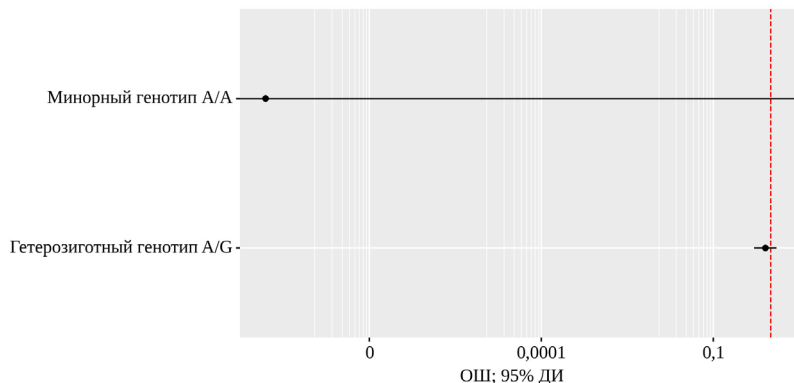


Рисунок 26. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

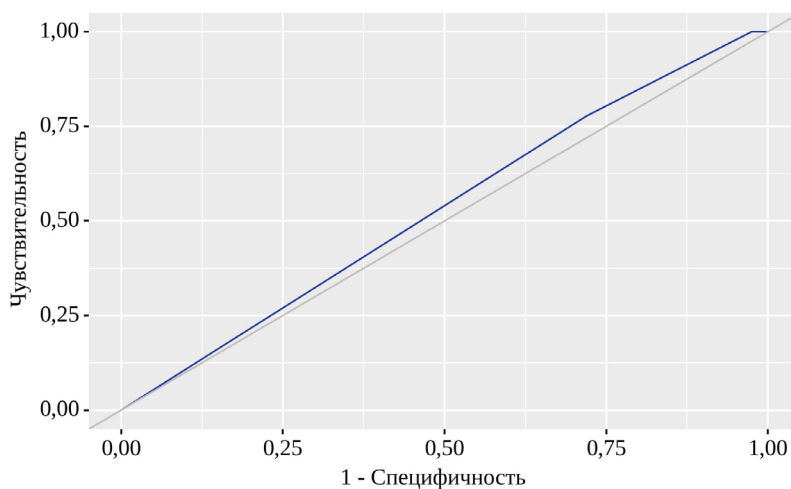


Рисунок 27. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции Р

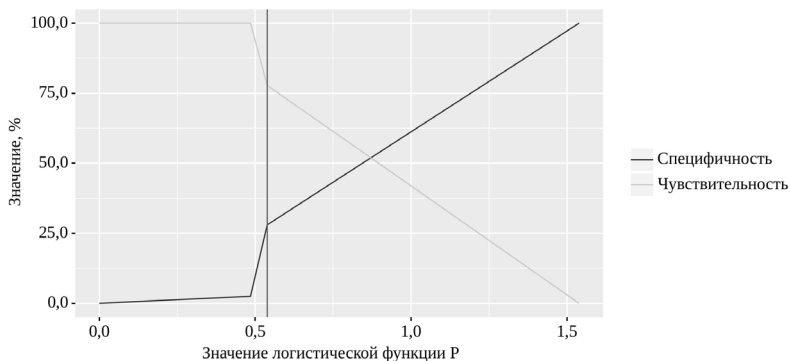


Рисунок 28. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила $0,532 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,476 – 0,587. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,137$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,538. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 28,0% соответственно.

Изучена замена однонуклеотидных оснований в полиморфизме «rs438034» в зависимости от группы исследования.

Таблица 22.

Анализ показателя «rs438034» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs438034	Гомозиготный генотип G/G	118 (59,0)	137 (63,4)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	75 (37,5)	47 (21,8)	

	Минорный генотип А/А	7 (3,5)	32 (14,8)	
--	----------------------	---------	-----------	--

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при анализе показателя «rs438034» в зависимости от группы исследования были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

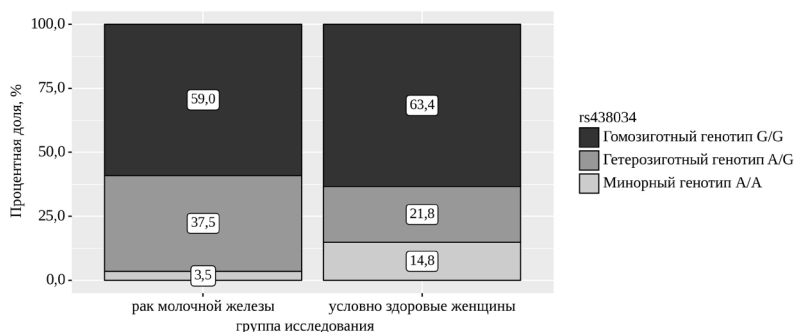


Рисунок 29. – Анализ показателя «rs438034» в зависимости от группы исследования

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs438034» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = 0,149 - 0,617X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}} + 1,371X_{\text{Минорный генотип A/A}}$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}}$ – rs438034 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Гетерозиготный генотип A/G), $X_{\text{Минорный генотип A/A}}$ – rs438034 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Минорный генотип A/A)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детер-

минации Найджелкерка, модель объясняет 7,7% наблюдаемой дисперсии группы исследования. Минорный генотип A/A при оценке влияния показателя «rs438034» сопровождался увеличением вероятности условно здоровых женщин. Гетерозиготный генотип A/G при оценке влияния показателя «rs438034» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин.

Таблица 23.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs438034: Гетерозиготный генотип A/G	0,464; 0,301 – 0,714	< 0,001*	0,540; 0,347 – 0,838	0,006*
rs438034: Минорный генотип A/A	4,795; 2,065 – 11,134	< 0,001*	3,937; 1,675 – 9,253	0,002*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

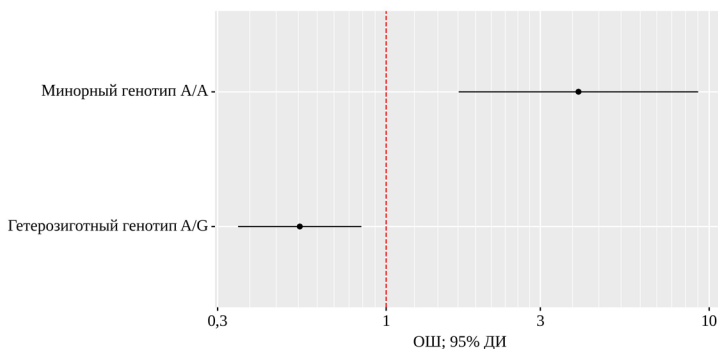


Рисунок 30. – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

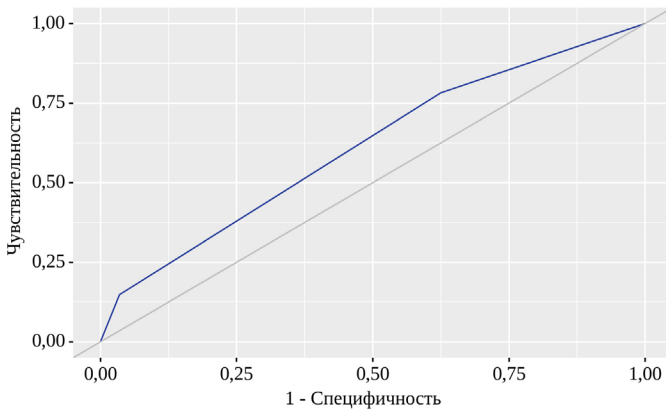


Рисунок 31. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции P

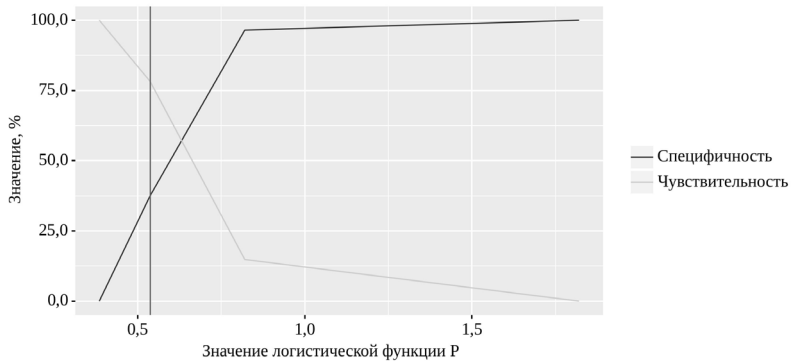


Рисунок 32. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,611 \pm 0,027$ с 95% ДИ: $0,558 - 0,665$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,537. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной

величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,2% и 37,5%, соответственно.

Был проведен анализ показателя «rs2229774» в зависимости от группы исследования.

Таблица 24.

Анализ показателя «rs2229774» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs2229774	Гомозиготный генотип G/G	188 (94,0)	216 (100,0)	0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	11 (5,5)	0 (0,0)	
	Минорный генотип A/A	1 (0,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs2229774» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

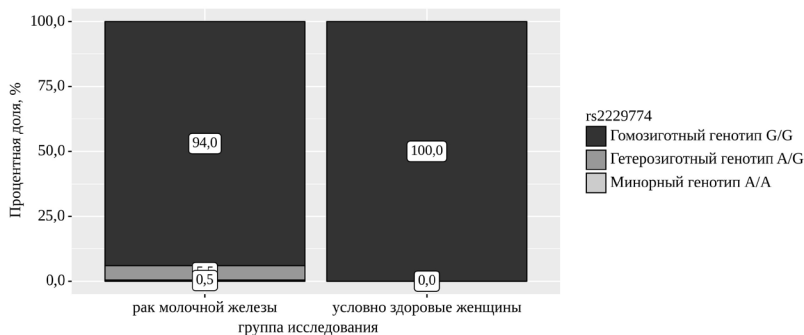


Рисунок 33. Анализ показателя «rs2229774» в зависимости от группы исследования

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs2229774» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = 0,139 - 23,457X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}} - 14,851X_{\text{Минорный генотип A/A}}$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип A/G}}$ – rs2229774 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Гетерозиготный генотип A/G), $X_{\text{Минорный генотип A/A}}$ – rs2229774 (0 – Гомозиготный генотип G/G, 1 – Минорный генотип A/A)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 5,6% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип A/G при оценке влияния показателя «rs2229774» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин. Минорный генотип A/A при оценке влияния показателя «rs2229774» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин. Гетерозиготный генотип A/G и минорный генотип A/A были выявлены только в группе больных РМЖ.

Таблица 25.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs2229774: Гетерозиготный генотип A/G	0,000; 0,000 – inf	0,999	0,000; 0,000 – inf	0,999
rs2229774: Минорный генотип A/A	0,000; 0,000 – inf	0,999	0,000; 0,000 – inf	0,992

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая

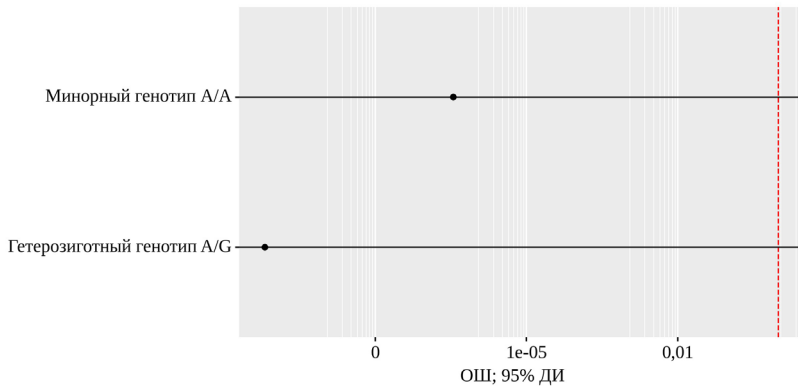


Рисунок 34. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

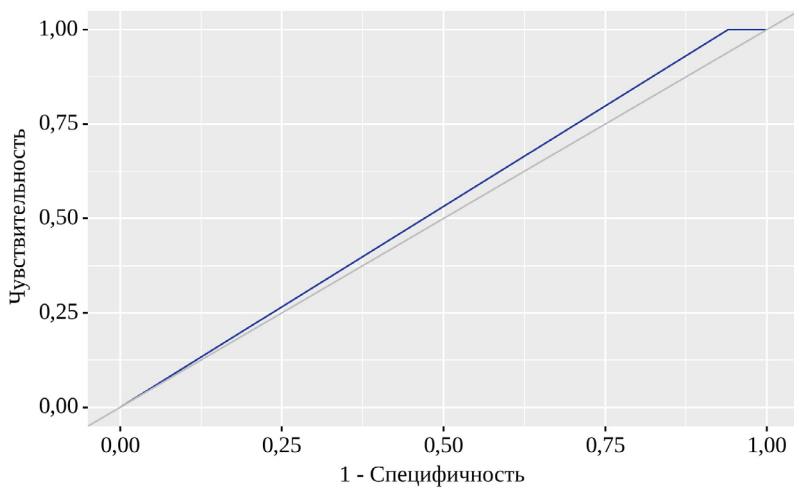


Рисунок 35. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой составила $0,530 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,475 – 0,585. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

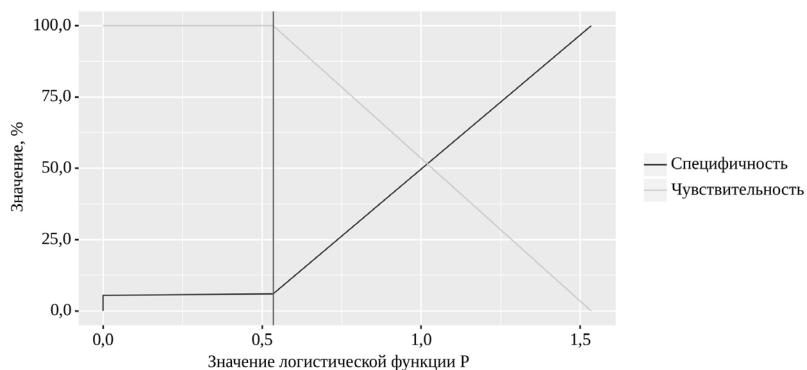


Рисунок 36. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,535. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 6,0% соответственно.

Проведен анализ ОНП «rs139785364» в зависимости от группы исследования.

Таблица 26.

Анализ показателя «rs139785364» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs139785364	Минорный генотип G/G	200 (100,0)	209 (96,8)	0,015*
	Гетерозиготный генотип A/G	0 (0,0)	7 (3,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа показателя «rs139785364» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,015$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

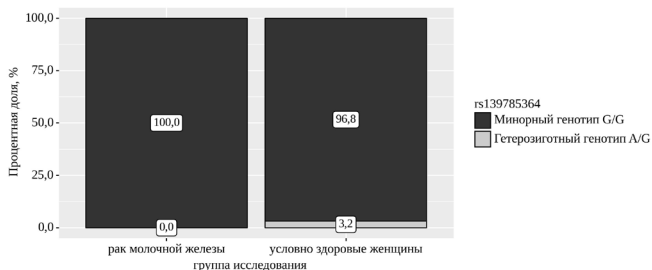


Рисунок 37. – Анализ показателя «rs139785364» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Шансы гетерозиготного генотипа A/G в группе условно здоровых женщин были выше в inf раза по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: nan – inf).

Проведен анализ показателя «rs11203289» в зависимости от группы исследования.

Таблица 27.

Анализ показателя «rs11203289» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs11203289	Минорный генотип G/G	152 (76,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип G/C	48 (24,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при сравнении показателя «rs11203289» были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

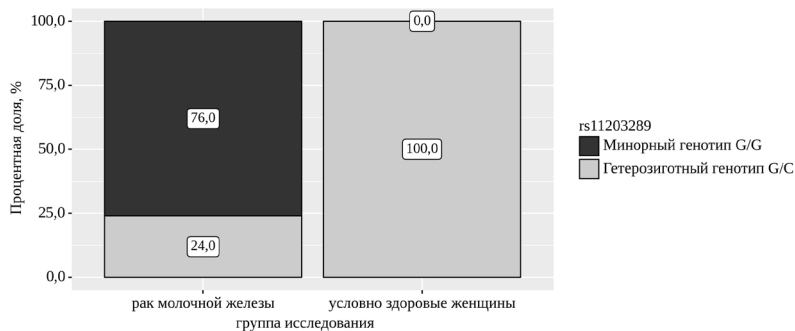


Рисунок 38. Анализ показателя «rs11203289» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Шансы гетерозиготного генотипа G/C в группе условно здоровых женщин были выше в inf раза, по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: $\text{nan} - \text{inf}$). Минорный генотип G/G у условно здоровых женщин не встречался.

Проведен анализ показателя «rs2227945» в зависимости от группы исследования. В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении показателя «rs2227945» в зависимости от группы исследования были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Таблица 28.

Анализ показателя «rs2227945» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs2227945	Минорный генотип Т/Т	200 (100,0)	198 (91,7)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	0 (0,0)	18 (8,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Шансы гетерозиготного генотипа С/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 8,3 раза, по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: nan – inf).

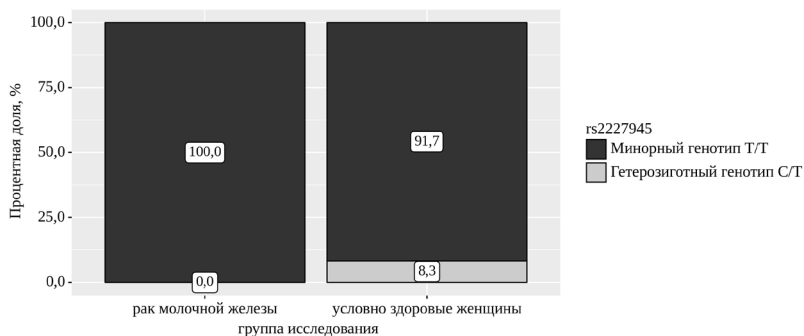


Рисунок 39. Анализ показателя «rs2227945» в зависимости от группы исследования

Наличие гетерозиготного генотипа С/Т может свидетельствовать о низком риске РМЖ.

Проведен анализ показателя «rs1800056» в зависимости от группы исследования.

Таблица 29.

Анализ показателя «rs1800056» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		р
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs1800056	Гомозиготный генотип Т/Т	194 (97,0)	159 (73,6)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	6 (3,0)	54 (25,0)	
	Минорный генотип С/С	0 (0,0)	3 (1,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе показателя «rs1800056» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

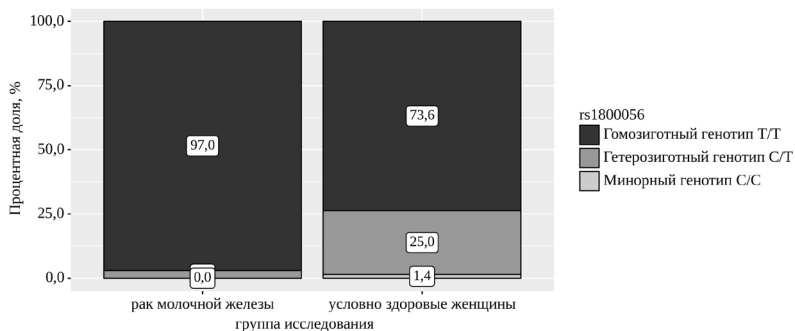


Рисунок 40. – Анализ показателя «rs1800056» в зависимости от группы исследования

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs1800056» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$z = -0,199 + 2,396X_{\text{Гетерозиготный генотип С/Т}} + 14,562X_{\text{Минорный генотип С/С}}$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип С/Т}}$ – rs1800056 (0 – Гомозиготный генотип Т/Т, 1 – Гетерозиготный генотип С/Т), $X_{\text{Минорный генотип С/С}}$ – rs1800056 (0 – Гомозиготный генотип Т/Т, 1 – Минорный генотип С/С)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 15,4% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Гетерозиготный генотип С/Т при оценке влияния показателя «rs1800056» сопровождался увеличением вероятности условно здоровых женщин. Минорный генотип С/С при оценке влияния показателя «rs1800056» сопровождался увеличением вероятности условно здоровых женщин.

Таблица 30.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs1800056: Гетерозиготный генотип С/Т	10,778; 4,522 – 25,687	< 0,001*	10,981; 4,604 – 26,180	< 0,001*
rs1800056: Минорный генотип С/С	1616380,584; 0,000 – inf	0,985	2108526,668; 0,000 – inf	0,985

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

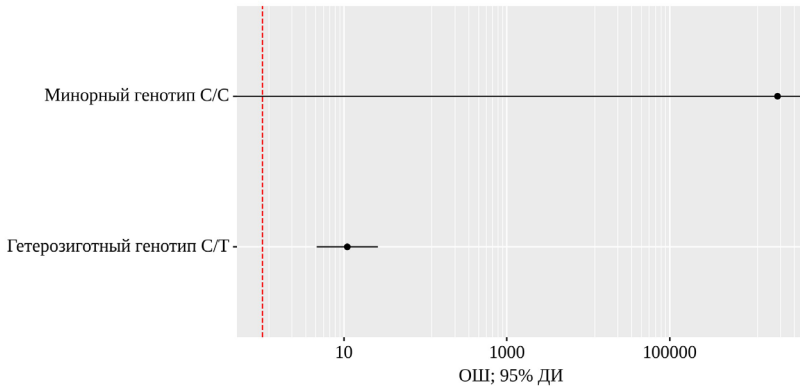


Рисунок 41. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

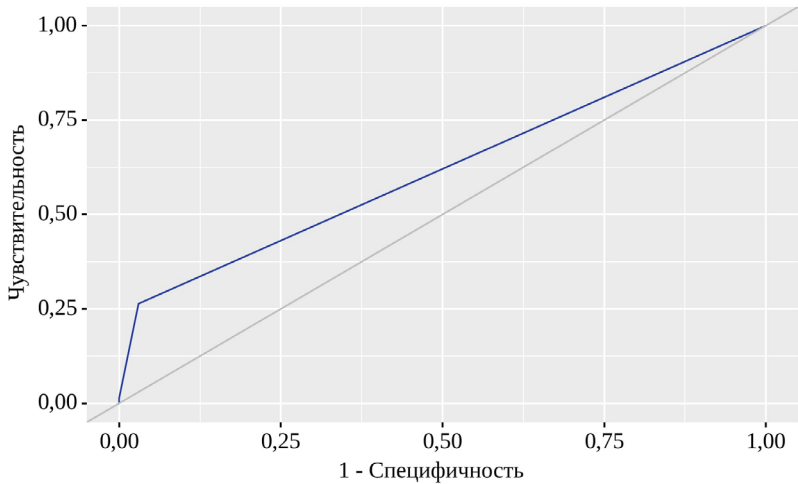


Рисунок 42. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции Р

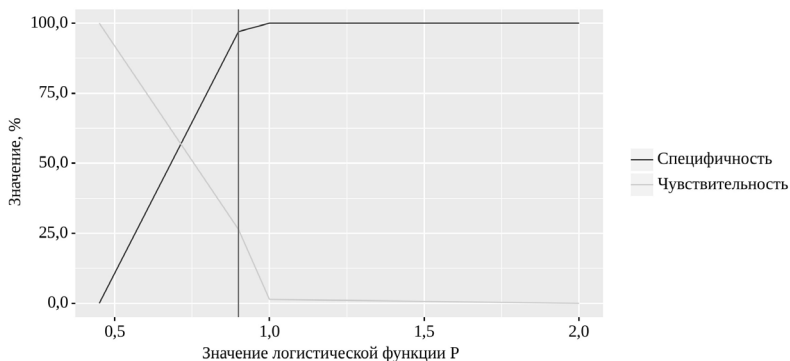


Рисунок 43. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила $0,617 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,564 – 0,671. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,900. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше

Таблица 31.

Анализ показателя «rs34945627» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs34945627	Минорный генотип C/C	149 (74,5)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	51 (25,5)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 26,4% и 97,0% соответственно.

Изучены замены оснований в полиморфизме «rs34945627» в зависимости от группы исследования.

Исходя из полученных данных, при оценке показателя «rs34945627» в зависимости от группы исследования были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

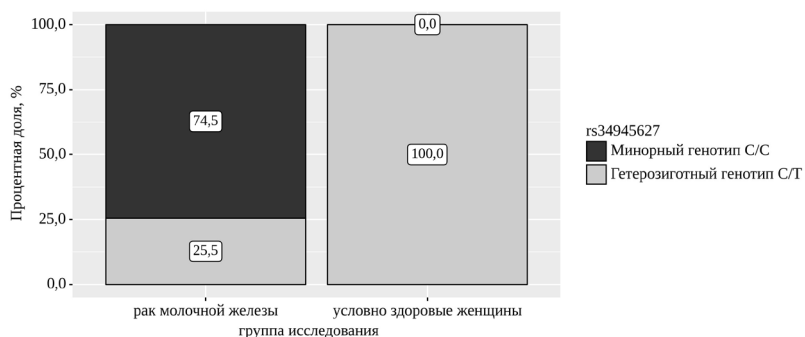


Рисунок 44. – Анализ показателя «rs34945627» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Шансы гетерозиготного генотипа C/T в группе условно здоровых женщин были выше в inf раза, по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: $\text{nan} - \text{inf}$). Минорный генотип C/C в группе условно здоровых женщин не встречался. Был выполнен анализ показателя «rs16942» в зависимости от группы исследования.

Исходя из полученных данных, при анализе показателя «rs16942» в зависимости от группы исследования, были установлены существенные различия ($p = 0,026$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 32.

Анализ показателя «rs16942» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs16942	Гомозиготный генотип Т/Т	75 (37,5)	59 (27,3)	0,026*
	Гетерозиготный генотип С/Т	125 (62,5)	157 (72,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)



Рисунок 45. – Анализ показателя «rs16942» в зависимости от группы исследования.

Шансы гетерозиготного генотипа С/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 1,597 раза, по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,055 – 2,416). Была разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs16942» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,240 + 0,468X_{\text{Гетерозиготный генотип С/Т}}$$

где P – вероятность условно здоровых женщин, X – Гетерозиготный генотип С/Т – rs16942 (0 – Гомозиготный генотип Т/Т, 1 – Гетерозиготный генотип С/Т).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,026$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 1,6% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

Таблица 33.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs16942: Гетерозиготный генотип С/Т	1,597; 1,055 – 2,416	0,027*	1,597; 1,055 – 2,416	0,027*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

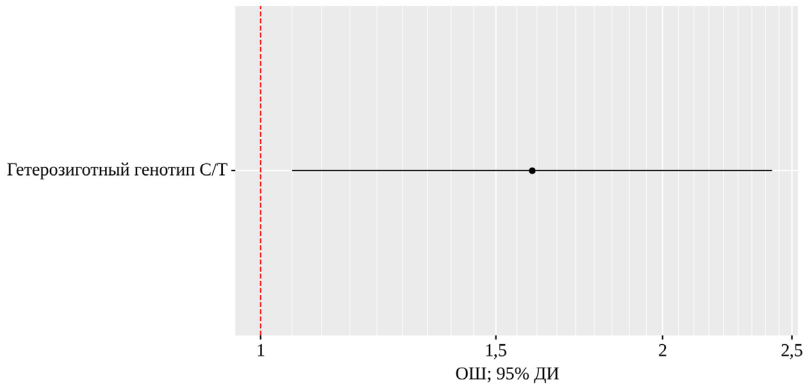


Рисунок 46. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

Гетерозиготный генотип С/Т при оценке влияния показателя «rs16942» сопровождалось увеличением вероятности условно здоровых женщин.

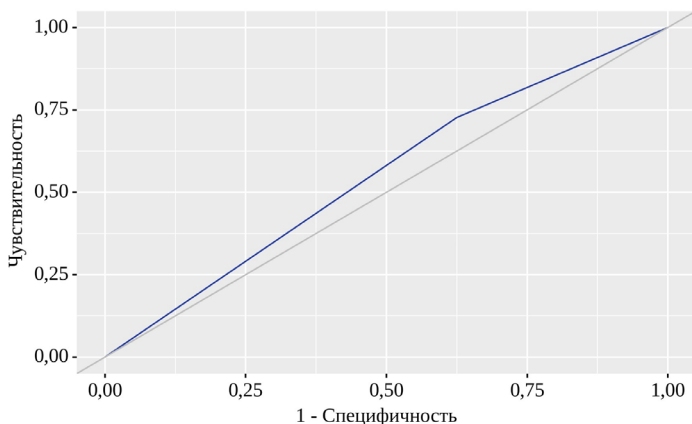


Рисунок 47. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции P

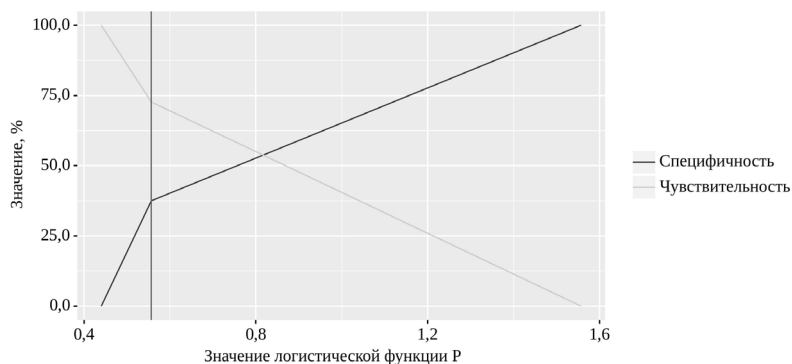


Рисунок 48. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P .

Площадь под ROC-кривой составила $0,551 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,496 – 0,606. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,027$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,557. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,7% и 37,5% соответственно. Был выполнен анализ показателя «rs8133052» в зависимости от группы исследования.

Таблица 34.

Анализ показателя «rs8133052» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs8133052	Гомозиготный генотип A/A	46 (23,0)	84 (38,9)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	105 (52,5)	79 (36,6)	
	Минорный генотип G/G	49 (24,5)	53 (24,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателя «rs8133052» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

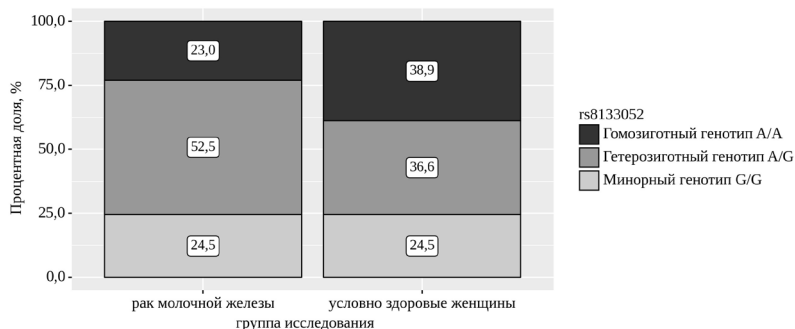


Рисунок 49. Анализ показателя «rs8133052» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Исследованы показатели «rs4415084» в зависимости от группы исследования.

Таблица 35.
Анализ показателя «rs4415084» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4415084	Гомозиготный генотип T/T	50 (25,0)	54 (25,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	101 (50,5)	162 (75,0)	
	Минорный генотип C/C	49 (24,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при сравнении показателя «rs4415084» в зависимости от группы исследования были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

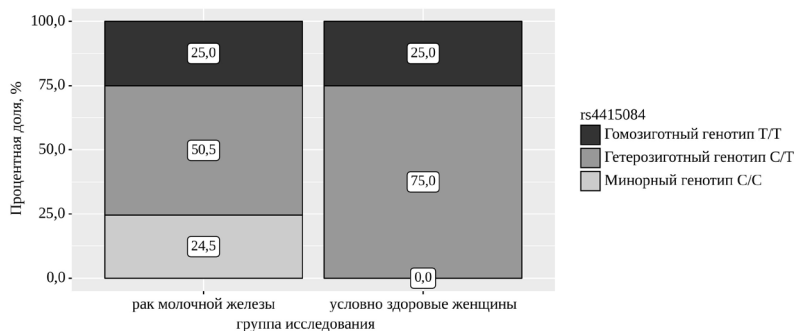


Рисунок 50. Анализ показателя «rs4415084» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Выявлено, что минорный генотип C/C встречается у 24,5% больных РМЖ.

Изучен полиморфизм «rs137852576» в зависимости от группы исследования.

Таблица 36.

Анализ показателя «rs137852576» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs137852576	Гетерозиготный генотип A/G	76 (38,0)	216 (100,0)	< 0,001*
	Гомозиготный генотип G/G	124 (62,0)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при анализе показателя «rs137852576» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

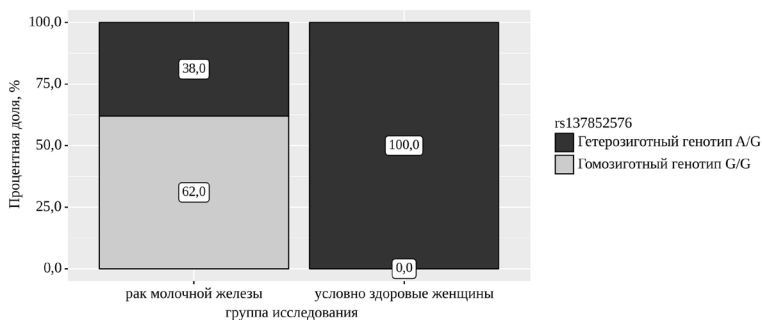


Рисунок 51. Анализ показателя «rs137852576» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Шансы гомозиготного генотипа G/G в группе условно здоровых женщин были ниже 0 по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,000; 95% ДИ: 0,000 – nan).

Гомозиготный генотип G/G может являться предиктором развития опухолей молочной железы. Выполнен анализ показателя «rs3817198» в зависимости от группы исследования.

Таблица 37.

Анализ показателя «rs3817198» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3817198	Гомозиготный генотип T/T	62 (31,0)	202 (93,5)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	138 (69,0)	14 (6,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении показателя «rs3817198» в зависимости от группы исследования нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

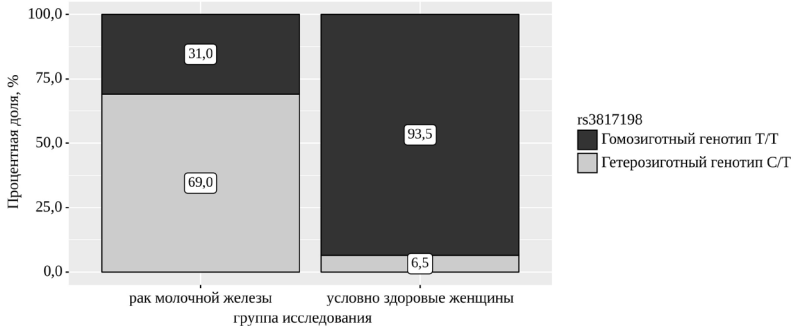


Рисунок 52. – Анализ показателя «rs3817198» в зависимости от группы исследования

Шансы гетерозиготного генотипа C/T в группе условно здоровых женщин были ниже в 32,115 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,031; 95% ДИ: 0,017 – 0,058). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Изучены показатели ОНП «rs11571833» в зависимости от группы исследования.

Таблица 38.

Анализ показателя «rs11571833» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs11571833	Гетерозиготный генотип A/T	45 (22,5)	216 (100,0)	< 0,001*
	Минорный генотип A/A	155 (77,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при сравнении показателя «rs11571833» были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

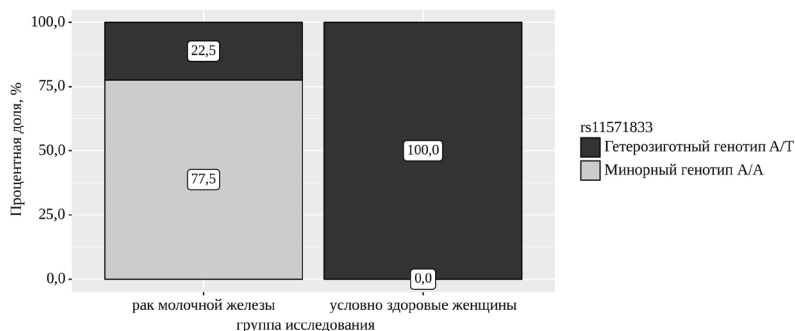


Рисунок 53. – Анализ показателя «rs11571833» в зависимости от группы исследования

Шансы минорного генотипа А/А в группе условно здоровых женщин был равен 0 по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,000; 95% ДИ: 0,000 – nan). Минорный генотип А/А может являться предиктором риска развития РМЖ.

Нами был проведен анализ показателя «rs80359062» в зависимости от группы исследования.

Таблица 39.

Анализ показателя «rs80359062» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs80359062	Минорный генотип С/С	133 (66,5)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/С	67 (33,5)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при сравнении показателя «rs80359062» нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

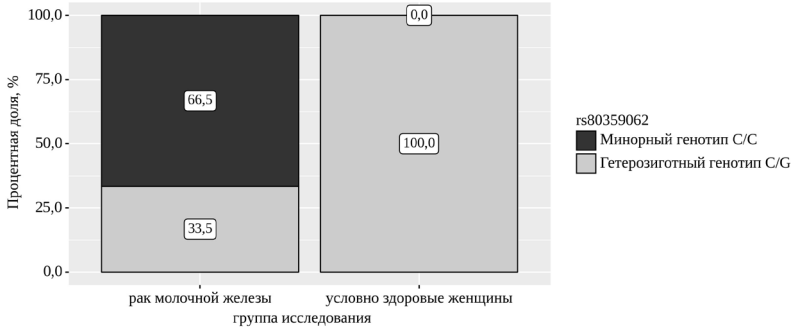


Рисунок 54. Анализ показателя «rs80359062» в зависимости от группы исследования

Шансы гетерозиготного генотипа C/G в группе условно здоровых женщин были выше в 10 раз по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: nap – inf). Минорный генотип C/C не встречается в здоровой популяции, в 66,5% выявлен у больных РМЖ.

Нами был выполнен анализ показателя «rs3218536» в зависимости от группы исследования.

Таблица 40.

Анализ показателя «rs3218536» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3218536	Гомозиготный генотип C/C	0 (0,0)	3 (1,4)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	70 (35,0)	205 (94,9)	
	Минорный генотип T/T	130 (65,0)	8 (3,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателя «rs3218536» в зависимости от группы исследования были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

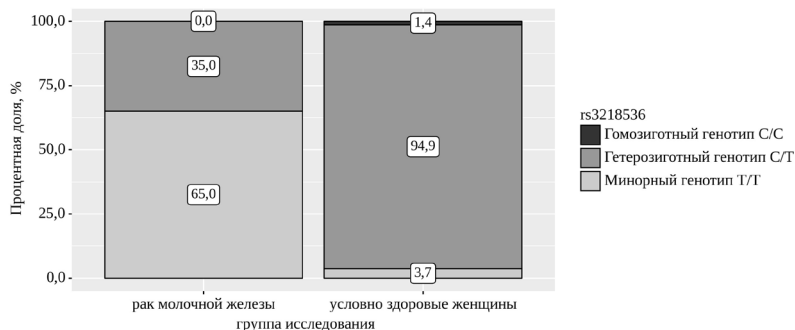


Рисунок 55. Анализ показателя «rs3218536» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Нами был выполнен анализ показателя «rs11571746» в зависимости от группы исследования.

Таблица 41.

Анализ показателя «rs11571746» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		P
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs11571746	Минорный генотип T/T	149 (74,5)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	51 (25,5)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа показателя «rs11571746» в зависимости от группы исследования были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

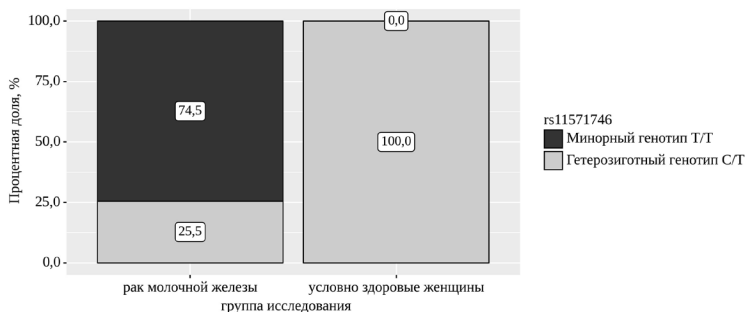


Рисунок 56. Анализ показателя «rs11571746» в зависимости от группы исследования.

Минорный генотип Т/Т не был выявлен у условно здоровых женщин.

Нами был проведен анализ показателя «rs80357382» в зависимости от группы исследования.

Таблица 42.

Анализ показателя «rs80357382» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		р
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs80357382	Гетерозиготный генотип С/Т	0 (0,0)	27 (12,5)	< 0,001*
	Минорный генотип Т/Т	200 (100,0)	189 (87,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при сравнении показателя «rs80357382» были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

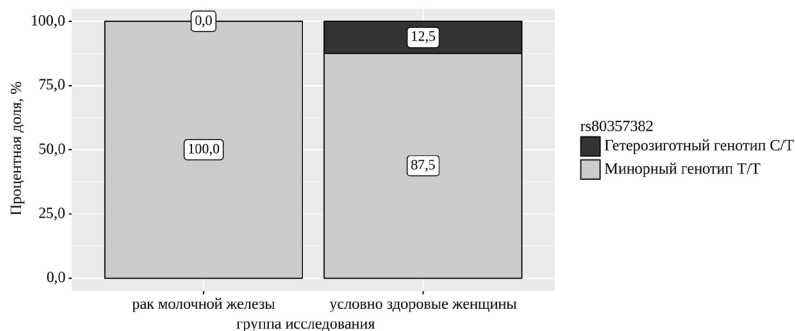


Рисунок 57. Анализ показателя «rs80357382» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Наличие гетерозиготного генотипа С/Т может свидетельствовать о низком риске развития РМЖ.

Проведен анализ показателя «rs3798577» в зависимости от группы исследования.

Таблица 43.

Анализ показателя «rs3798577» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3798577	Гомозиготный генотип Т/Т	159 (79,5)	103 (47,7)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	20 (10,0)	88 (40,7)	
	Минорный генотип С/С	21 (10,5)	25 (11,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа показателя «rs3798577» нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

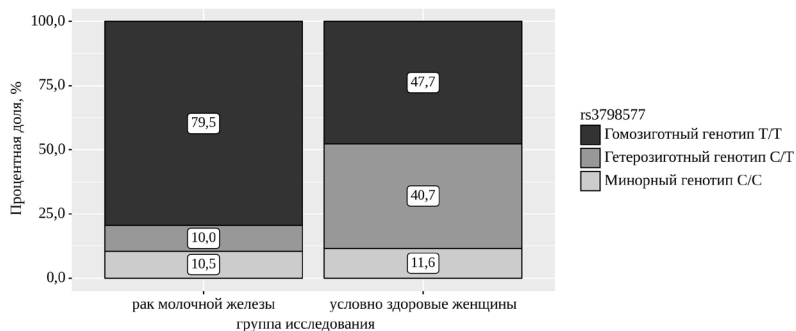


Рисунок 58. Анализ показателя «rs3798577» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Проведен анализ показателя «rs9934948» в зависимости от группы исследования.

Таблица 44.

Анализ показателя «rs9934948» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs9934948	Гетерозиготный генотип C/T	0 (0,0)	12 (5,6)	< 0,001*
	Минорный генотип T/T	200 (100,0)	204 (94,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при сопоставлении показателя «rs9934948» в зависимости от группы исследования нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

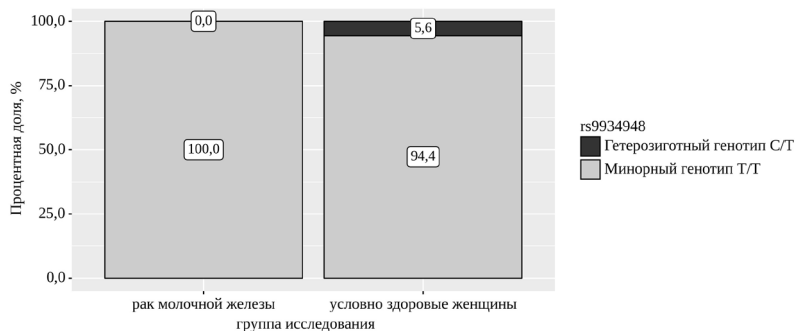


Рисунок 59. – Анализ показателя «rs9934948» в зависимости от группы исследования.

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Гетерозиготный генотип C/T не встречался в группе больных раком молочной железы.

Проведено исследование ОНП «rs4987047» в зависимости от группы исследования.

Таблица 45.

Анализ показателя «rs4987047» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4987047	Минорный генотип A/A	125 (62,5)	163 (75,5)	0,004*
	Гетерозиготный генотип A/T	75 (37,5)	53 (24,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сопоставлении показателя «rs4987047» были установлены существенные различия ($p = 0,004$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

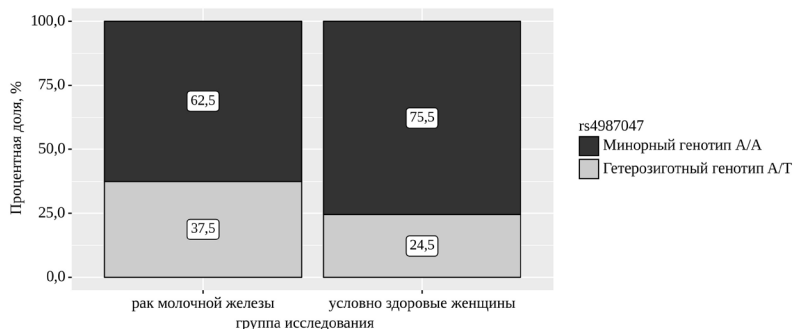


Рисунок 60. – Анализ показателя «rs4987047» в зависимости от группы исследования.

Шансы гетерозиготного генотипа А/Т в группе условно здоровых женщин были ниже в 1,845 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,542; 95% ДИ: 0,355 – 0,826). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs4987047» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,265 - 0,613X_{\text{Гетерозиготный генотип А/Т}}$$

где P – вероятность условно здоровых женщин, $X_{\text{Гетерозиготный генотип А/Т}}$ – rs4987047 (0 – Минорный генотип А/А, 1 – Гетерозиготный генотип А/Т)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,004$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 2,6% наблюдаемой дисперсии группы исследования. Гетерозиготный генотип А/Т при оценке влияния показателя «rs4987047» сопровождался снижением вероятности условно здоровых женщин.

Таблица 46.

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы исследования

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
rs4987047: Гетерозиготный генотип А/Т	0,542; 0,355 – 0,826	0,004*	0,542; 0,355 – 0,826	0,004*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

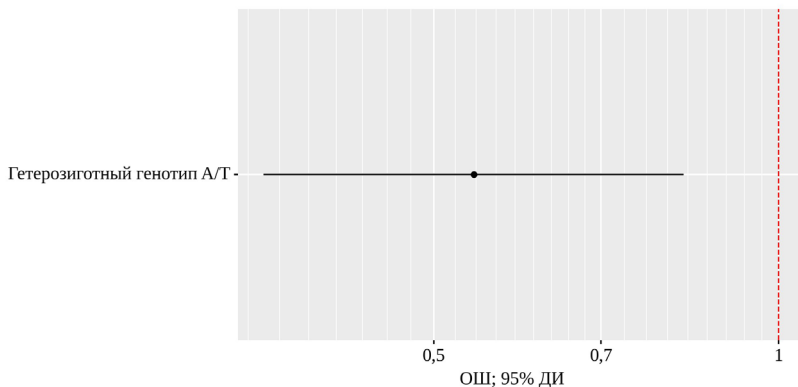


Рисунок 61. – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы исследования

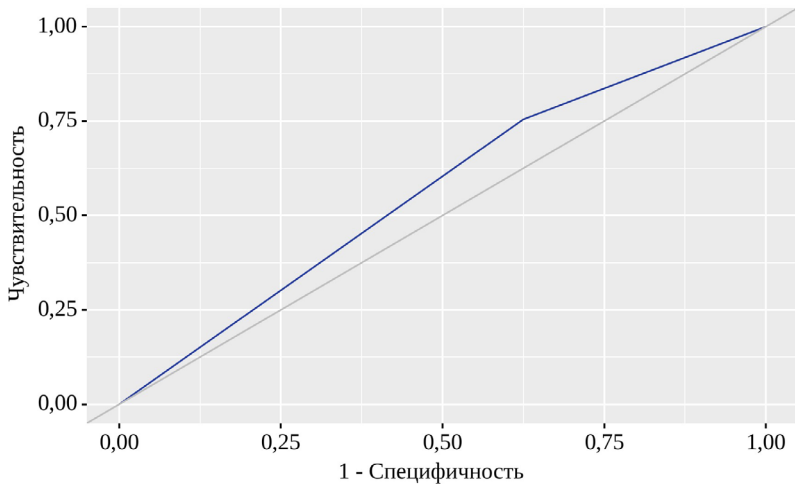


Рисунок 62. – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы исследования от значения логистической функции P

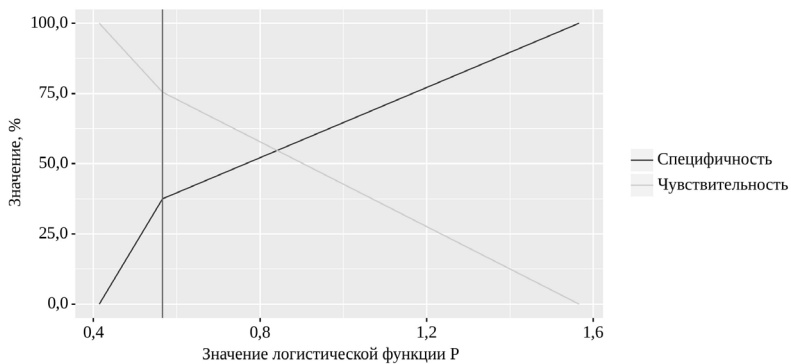


Рисунок 63. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,565 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,510 – 0,620. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивыс-

шее значение индекса Юдена, составило 0,566. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,5% и 37,5% соответственно. Был выполнен анализ показателя «rs6001930» в зависимости от группы исследования.

Таблица 47.

Анализ показателя «rs6001930» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs6001930	Гетерозиготный генотип С/Т	1 (0,5)	16 (7,4)	< 0,001*
	Минорный генотип С/С	199 (99,5)	200 (92,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs6001930» в зависимости от группы исследования были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).



Рисунок 64. Анализ показателя «rs6001930» в зависимости от группы исследования

Шансы минорного генотипа С/С в группе условно здоровых женщин были ниже в 15,920 раза, по сравнению с группой больных раком молочной железы, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,063; 95% ДИ: 0,008 – 0,478). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Нами был проведен анализ показателя «rs1801673» в зависимости от группы исследования.

Таблица 48.

Анализ показателя «rs1801673» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		р
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs1801673	Минорный генотип А/А	138 (69,0)	181 (83,8)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип А/Т	62 (31,0)	35 (16,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при оценке показателя «rs1801673» были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

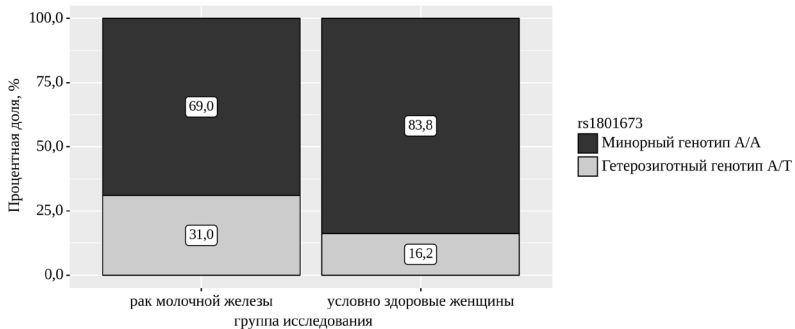


Рисунок 65. Анализ показателя «rs1801673» в зависимости от группы исследования.

Шансы гетерозиготного генотипа А/Т в группе условно здоровых женщин были ниже в 2,323 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,430; 95% ДИ: 0,269 – 0,689). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен анализ показателя «rs12922061» в зависимости от группы исследования.

Таблица 49.

Анализ показателя «rs12922061» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs12922061	Гомозиготный генотип С/С	138 (69,0)	117 (54,2)	0,008*
	Гетерозиготный генотип С/Т	56 (28,0)	89 (41,2)	
	Минорный генотип Т/Т	6 (3,0)	10 (4,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при сравнении показателя «rs12922061» нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

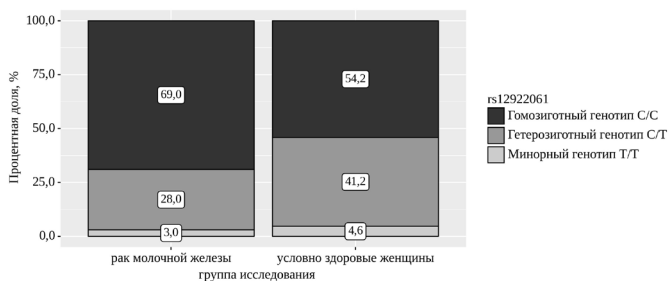


Рисунок 66. – Анализ показателя «rs12922061» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Нами был проведен анализ показателя «rs11249433» в зависимости от группы исследования.

Таблица 50.

Анализ показателя «rs11249433» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs11249433	Гомозиготный генотип A/A	155 (77,5)	142 (65,7)	0,021*
	Гетерозиготный генотип A/G	40 (20,0)	69 (31,9)	
	Минорный генотип G/G	5 (2,5)	5 (2,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при сравнении показателя «rs11249433» были выявлены существенные различия ($p = 0,021$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

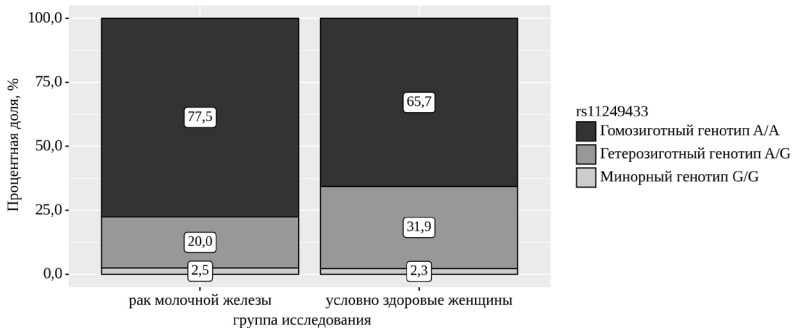


Рисунок 67. Анализ показателя «rs11249433» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был выполнен анализ показателя «rs351855» в зависимости от группы исследования.

Таблица 51.

Анализ показателя «rs351855» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs351855	Гомозиготный генотип G/G	192 (96,0)	160 (74,1)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип A/G	8 (4,0)	56 (25,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, при анализе показателя «rs351855» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

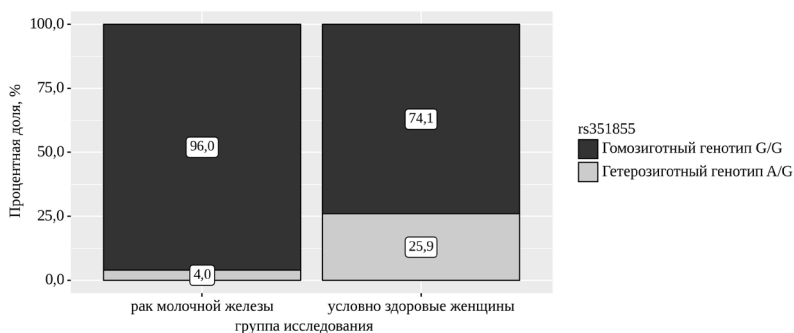


Рисунок 68. Анализ показателя «rs351855» в зависимости от группы исследования

Шансы Гетерозиготного генотипа A/G в группе условно здоровых женщин были выше в 8,4 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,890 – 18,141). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Проведен анализ показателя «rs13387042» в зависимости от группы исследования.

Таблица 52.

Анализ показателя «rs13387042» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs13387042	Гетерозиготный генотип A/G	3 (1,5)	29 (13,4)	< 0,001*
	Минорный генотип A/A	197 (98,5)	187 (86,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателя «rs13387042» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

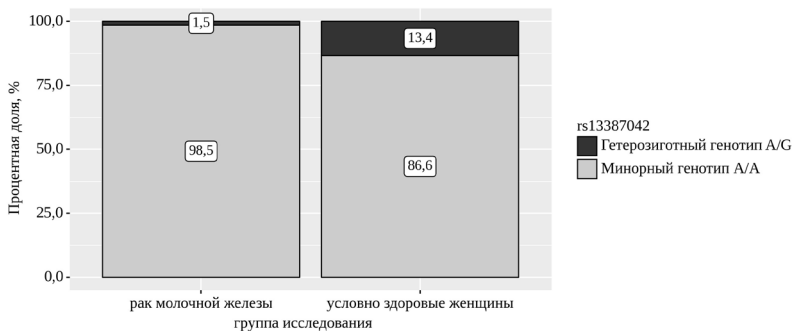


Рисунок 69. Анализ показателя «rs13387042» в зависимости от группы исследования

Шансы минорного генотипа А/А в группе условно здоровых женщин были ниже в 10,184 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,098; 95% ДИ: 0,029 – 0,328). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был выполнен анализ показателя «rs3218707» в зависимости от группы исследования.

Таблица 53.

– Анализ показателя «rs3218707» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3218707	Гомозиготный генотип А/А	180 (90,0)	120 (55,6)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип А/Г	20 (10,0)	37 (17,1)	
	Минорный генотип G/G	0 (0,0)	59 (27,3)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В соответствии с представленной таблицей при сравнении показателя «rs3218707» были выявлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

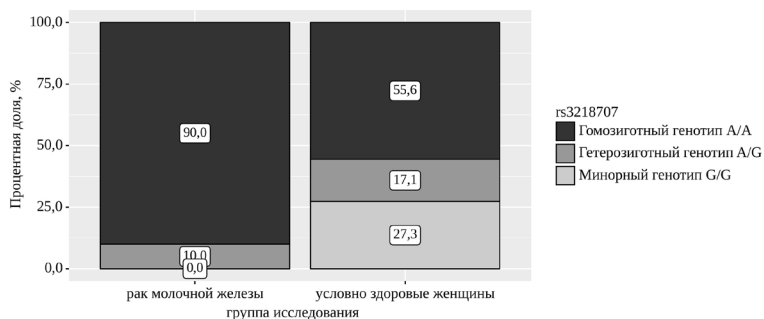


Рисунок 70. Анализ показателя «rs3218707» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Наличие минорного генотипа G/G только в группе условно здоровых женщин может свидетельствовать о низком риске развития рака молочной железы.

Был выполнен анализ показателя «rs3218695» в зависимости от группы исследования.

Таблица 54.

Анализ показателя «rs3218695» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs3218695	Гомозиготный генотип A/A	126 (63,0)	148 (68,5)	0,024*
	Гетерозиготный генотип A/C	63 (31,5)	66 (30,6)	
	Минорный генотип C/C	11 (5,5)	2 (0,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным при анализе показателя «rs3218695» нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,024$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

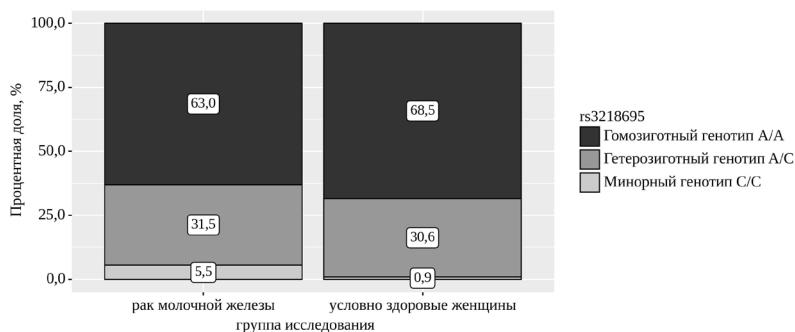


Рисунок 71. Анализ показателя «rs3218695» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен анализ показателя «rs17530068» в зависимости от группы исследования.

Таблица 55.

Анализ показателя «rs17530068» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs17530068	Гетерозиготный генотип С/Т	4 (2,0)	39 (18,1)	< 0,001*
	Минорный генотип С/С	196 (98,0)	177 (81,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs17530068» были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).



Рисунок 72. Анализ показателя «rs17530068» в зависимости от группы исследования

Шансы минорного генотипа С/С в группе условно здоровых женщин были ниже в 10,797 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ

= 0,093; 95% ДИ: 0,032 – 0,264). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен анализ показателя «rs16902094» в зависимости от группы исследования.

Таблица 56.

Анализ показателя «rs16902094» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs16902094	Гетерозиготный генотип A/G	14 (7,0)	48 (22,2)	< 0,001*
	Минорный генотип G/G	186 (93,0)	168 (77,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, при сопоставлении показателя «rs16902094» были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

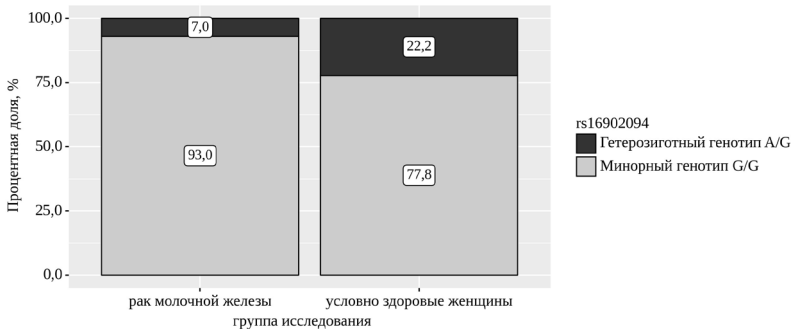


Рисунок 73. Анализ показателя «rs16902094» в зависимости от группы исследования.

Шансы минорного генотипа G/G в группе условно здоровых женщин были ниже в 3,796 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ

= 0,263; 95% ДИ: 0,140 – 0,495). При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был выполнен анализ показателя «rs17879961» в зависимости от группы исследования.

Таблица 57.

Анализ показателя «rs17879961» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs17879961	Гетерозиготный генотип A/G	50 (25,0)	216 (100,0)	< 0,001*
	Минорный генотип A/A	150 (75,0)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при анализе показателя «rs17879961» были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

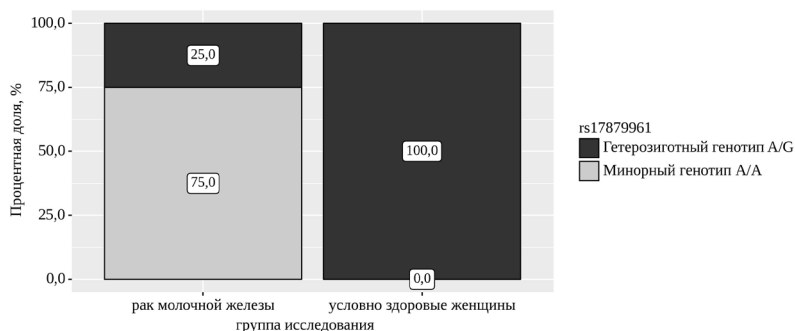


Рисунок 74. Анализ показателя «rs17879961» в зависимости от группы исследования

Шансы минорного генотипа А/А в группе условно здоровых женщин были ниже в inf раза по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми ($\text{ОШ} = 0,000$; $95\% \text{ ДИ: } 0,000 - \text{nan}$). Минорный генотип А/А выявлен в 75% только в группе больных РМЖ. При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Нами был проведен анализ показателя «rs4778137» в зависимости от группы исследования.

Таблица 58.

Анализ показателя «rs4778137» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4778137	Гомозиготный генотип G/G	148 (74,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/G	52 (26,0)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе показателя «rs4778137» нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

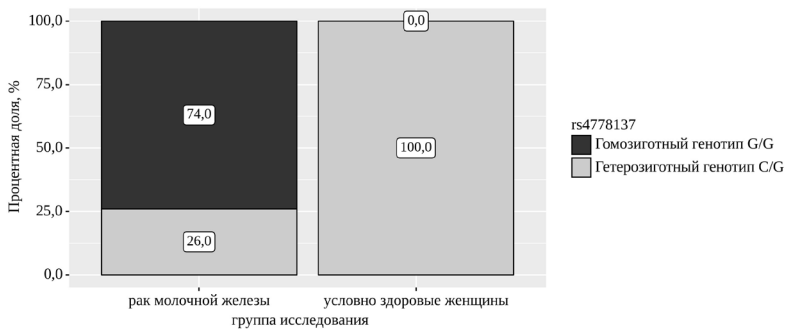


Рисунок 75. Анализ показателя «rs4778137» в зависимости от группы исследования.

Шансы гетерозиготного генотипа C/G в группе условно здоровых женщин были выше в inf раза по сравнению с группой больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: nap – inf). Гомозиготный генотип G/ G выявлен только в группе больных РМЖ.

Нами был выполнен анализ показателя «rs4986761» в зависимости от группы исследования.

Таблица 59.

Анализ показателя «rs4986761» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs4986761	Гомозиготный генотип T/T	11 (5,5)	6 (2,8)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип C/T	125 (62,5)	199 (92,1)	
	Минорный генотип C/C	64 (32,0)	11 (5,1)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, при оценке показателя «rs4986761» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

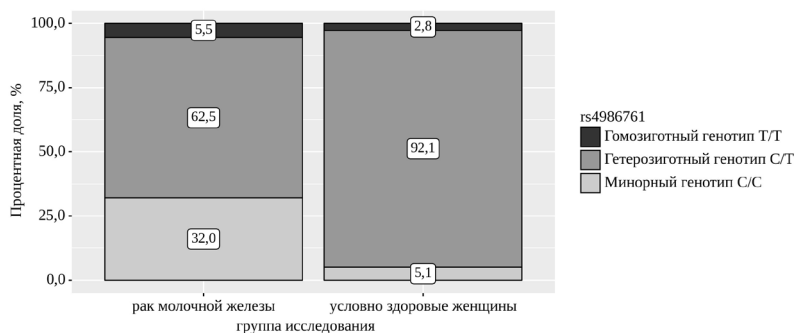


Рисунок 76. Анализ показателя «rs4986761» в зависимости от группы исследования

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен анализ показателя «rs1800058» в зависимости от группы исследования.

Таблица 60.

Анализ показателя «rs1800058» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs1800058	Гомозиготный генотип Т/Т	135 (67,5)	0 (0,0)	< 0,001*
	Гетерозиготный генотип С/Т	65 (32,5)	216 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей, при сопоставлении показателя «rs1800058» нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

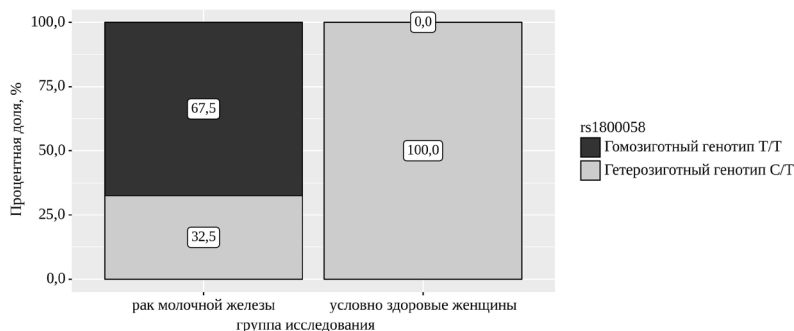


Рисунок 77. Анализ показателя «rs1800058» в зависимости от группы исследования

Шансы гетерозиготного генотипа С/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 10 раз по сравнению с группой

больных, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: $\text{nan} - \text{inf}$).

При отборе предикторов для модели прогнозирования группы исследования статистически значимые связи установлены не были. Гомозиготный генотип Т/Т у условно здоровых людей выявлен не был.

Нами был проведен анализ показателя «rs889312» в зависимости от группы исследования.

Таблица 61.

Анализ показателя «rs889312» в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	группа исследования		p
		рак молочной железы	условно здоровые женщины	
rs889312	Гомозиготный генотип А/А	36 (18,0)	29 (13,4)	0,028*
	Гетерозиготный генотип А/С	96 (48,0)	86 (39,8)	
	Минорный генотип С/С	68 (34,0)	101 (46,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя «rs889312» нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,028$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

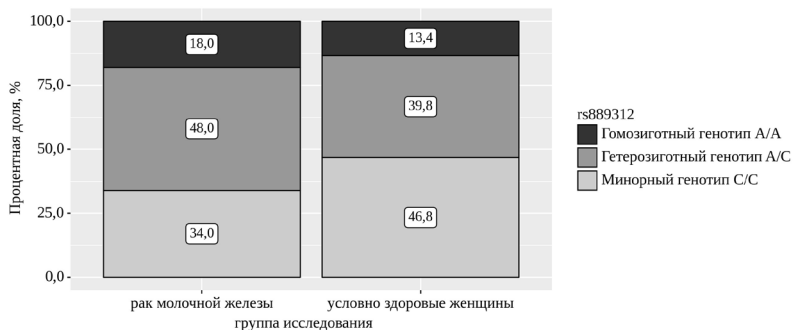


Рисунок 78. Анализ показателя «rs889312» в зависимости от группы исследования..

Результаты анализа замен однонуклеотидных оснований в полиморфизмах генов у больных РМЖ благоприятного и неблагоприятного прогноза.

В группе больных РМЖ сформирована подгруппа пациентов, имеющих неблагоприятное клиническое течение заболевания, на основании анамнестических, клинических, гистологических и иммуногистохимических данных, возраста на момент установления заболевания: возраст <50 лет, T3a-4 и/или N2-3 и/или M1 и/или Her2+ и/или трижды негативный и/или прогрессирование основного заболевания на фоне адьювантной химио/гормонотерапии.

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов в группах благоприятного и неблагоприятного прогноза РМЖ (Приложение 6).

Для проверки утверждений ряда авторов о том, что определение ОНП может быть проведено в любом возрасте, проведена статистическая обработка результатов исследования в зависимости от возраста исследуемых.

При проведении анализа в зависимости от ранжирования по возрасту не удалось установить статистически значимых различий с использованием метода Хи-квадрат Пирсона, что подтверждает утверждение, что замены ОНП являются стабильными и не могут быть обусловлены только фенотипическими изменениями.

С целью определения взаимосвязи сопутствующих заболеваний и заменой однонуклеотидных оснований при развитии РМЖ в казахской популяции проведены следующие статистические измерения. Результаты анализа с статистически значимыми заменами представлены в таблице 62.

Таблица 62.

Анализ замены однонуклеотидных оснований в зависимости от
наличия сопутствующих заболеваний

Показатели	Категории	наличие сопутствующих заболеваний			p
		нет предрасполагающих заболеваний	сердечно-сосудистые заболевания	метаболические и эндокринные заболевания	
rs2981582	Гомозиготный генотип G/G	21 (35,0)	33 (47,1)	34 (48,6)	$0,015^*$ $P_{\text{нет}}$ предрасполагающих заболеваний – сердечно-сосудистые заболевания = 0,029
	Гетерозиготный генотип A/G	26 (43,3)	34 (48,6)	31 (44,3)	
	Минорный генотип A/A	13 (21,7)	3 (4,3)	5 (7,1)	
	Гетерозиготный генотип C/G	5 (8,3)	5 (7,1)	7 (10,0)	
rs3092856	Гомозиготный генотип C/C	55 (91,7)	60 (85,7)	70 (100,0)	$0,006^*$ $P_{\text{нет}}$ предрасполагающих заболеваний – метаболические и эндокринные заболевания = 0,028 $P_{\text{сердечно-сосудистые}}$ заболевания – метаболические и эндокринные заболевания = 0,003
	Гетерозиготный генотип C/T	5 (8,3)	10 (14,3)	0 (0,0)	
rs144848	Гомозиготный генотип A/A	54 (90,0)	61 (87,1)	69 (98,6)	$0,035^*$ $P_{\text{сердечно-сосудистые}}$ заболевания – метаболические и эндокринные заболевания = 0,026
	Гетерозиготный генотип A/C	6 (10,0)	9 (12,9)	1 (1,4)	

Исходя из полученных данных, при анализе показателей «rs2981582», «rs3092856», «rs144848» в зависимости от наличия предрасполагающих заболеваний нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,015$, $p = 0,006$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

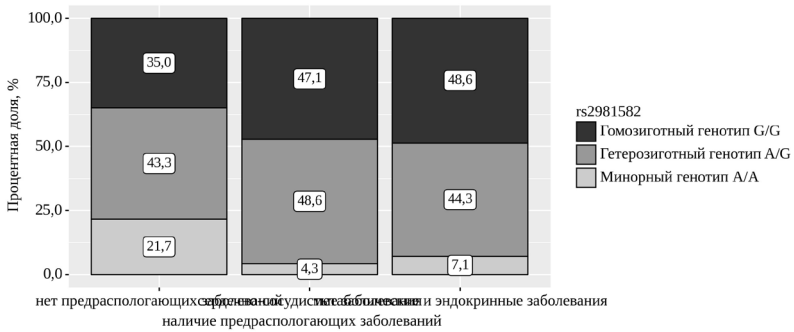


Рисунок 79. Анализ показателя «rs2981582» в зависимости от наличия предрасполагающих заболеваний

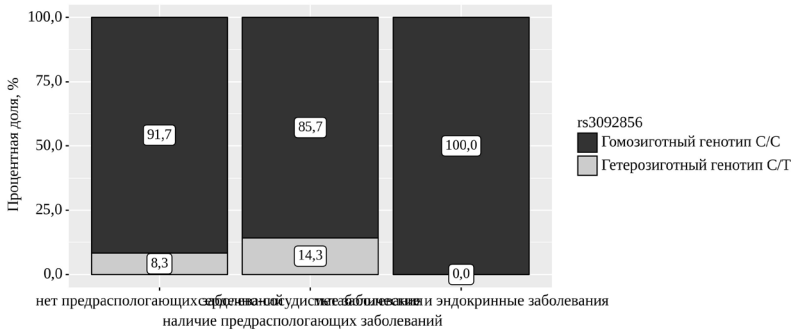


Рисунок 80. Анализ показателя «rs3092856» в зависимости от наличия предрасполагающих заболеваний

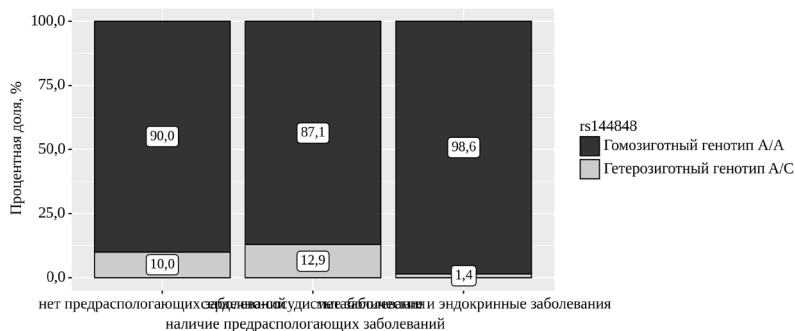


Рисунок 81. Анализ показателя «rs144848» в зависимости от наличия predisposing заболеваний

Представленные диаграммы свидетельствуют, что в полиморфизме rs2981582 минорный генотип A/A, значительно реже встречался в группе больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Гетерозиготный генотип C/T не встречался в группе больных, имеющих метаболические и эндокринные заболевания. Гетерозиготный генотип A/C полиморфизма rs144848, так же значительно реже встречался у больных, имеющих метаболические и эндокринные заболевания.

Был проведен анализ влияния отягощенного гинекологического анамнеза на замены однонуклеотидных оснований. Результаты представлены в таблице 63.

Таблица 63.

Анализ группы «замены однонуклеотидных полиморфизмов» в зависимости от наличие отягощенного гинекологического анамнеза

Показатели	Категории	отягощенный гинекологический анамнез		p
		отягощенный гинекологический анамнез	не отягощенный гинекологический анамнез	
rs2981582	Гомозиготный генотип G/G	33 (45,2)	55 (43,3)	0,005*
	Гетерозиготный генотип A/G	26 (35,6)	65 (51,2)	

	Минорный генотип А/А	14 (19,2)	7 (5,5)	
rs2290203	Гомозиготный генотип G/G	37 (50,7)	41 (32,3)	0,012*
	Гетерозиготный генотип А/G	33 (45,2)	69 (54,3)	
	Минорный генотип А/А	3 (4,1)	17 (13,4)	
rs1799954	Минорный генотип С/С	41 (56,2)	95 (74,8)	0,007*
	Гетерозиготный генотип С/Т	32 (43,8)	32 (25,2)	

В результате сравнения показателей «rs2981582», «rs2290203», «rs1799954» в зависимости от наличия отягощенного гинекологического анамнеза были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$, $p = 0,012$, $p = 0,007$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат Пирсона).

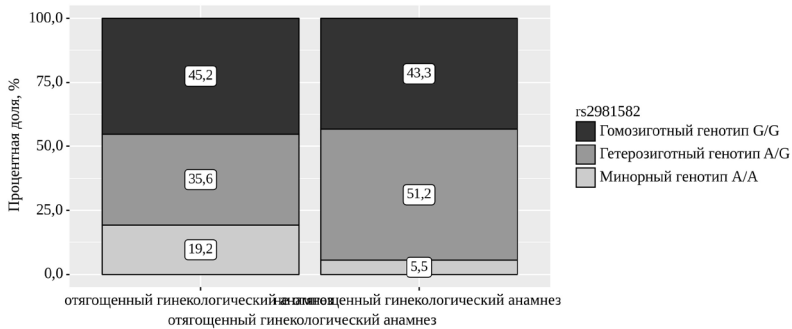


Рисунок 82. Анализ показателя «rs2981582» в зависимости от наличия отягощенного гинекологического анамнеза

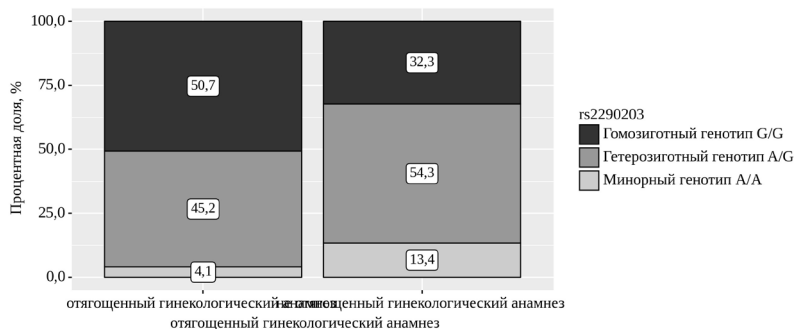


Рисунок 83. Анализ показателя «rs2290203» в зависимости от наличия отягощенного гинекологического анамнеза

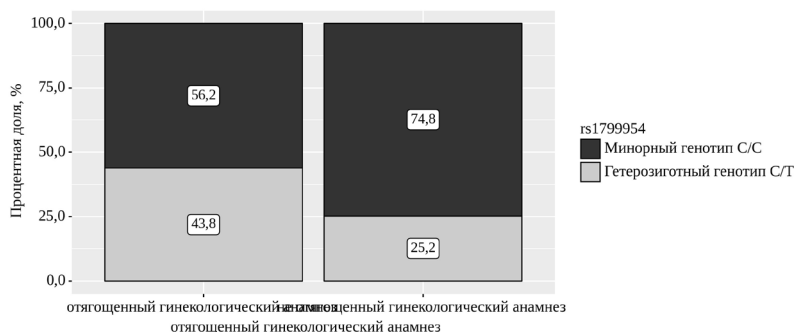


Рисунок 84. – Анализ показателя «rs1799954» в зависимости от наличия отягощенного гинекологического анамнеза.

Как видно на представленных диаграммах, в полиморфизме rs2981582 в группе с отягощенным гинекологическим анамнезом отмечалось увеличение минорного генотипа A/A за счет уменьшения частоты гетерозиготного генотипа A/G по сравнению с лицами с неотягощенным анамнезом.

В группе с отягощенным анамнезом в полиморфизме rs2290203 значительно чаще выявлялся гомозиготный генотип G/G. В полиморфизме rs1799954 отмечалось увеличение гетерозиготного генотипа C/T и уменьшение минорного генотипа C/C по сравнению с лицами с неотягощенным анамнезом.

С целью оценки влияния наследственного фактора на развитие РМЖ проведен анализ замен однонуклеотидных оснований в зависимости от наличия или отсутствия отягощенного наследственного анамнеза. Результаты представлены в таблице 64.

Таблица 64.

Анализ замен однонуклеотидных оснований в зависимости от отягощенной наследственности

p	Показатели	Категории	отягощенная наследственность	
			наследственность не отягощена	отягощенная наследственность
0,020*	rs2740574	Гомозиготный генотип Т/Т	124 (100,0)	72 (94,7)
		Гетерозиготный генотип С/Т	0 (0,0)	4 (5,3)
0,012*	rs13389423	Минорный генотип G/G	65 (52,4)	26 (34,2)
		Гетерозиготный генотип А/G	59 (47,6)	50 (65,8)
0,020*	rs616488	Гомозиготный генотип А/А	124 (100,0)	72 (94,7)
		Гетерозиготный генотип А/G	0 (0,0)	4 (5,3)

Согласно представленной таблице, при сравнении показателей «rs2740574», «rs13389423», «rs616488» были выявлены существенные различия ($p = 0,020$, $p = 0,012$, $p = 0,020$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона, Точный критерий Фишера).

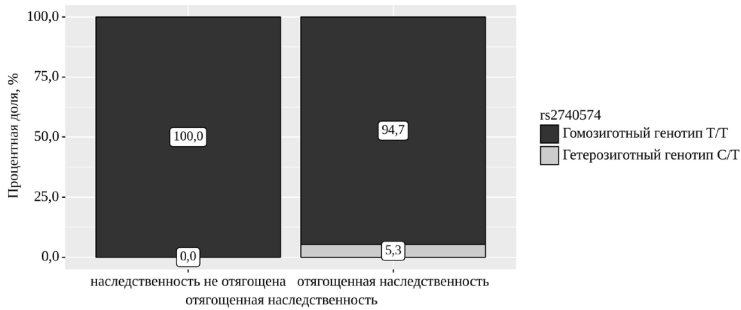


Рисунок 85. Анализ показателя «rs2740574» в зависимости от отягощенной наследственности

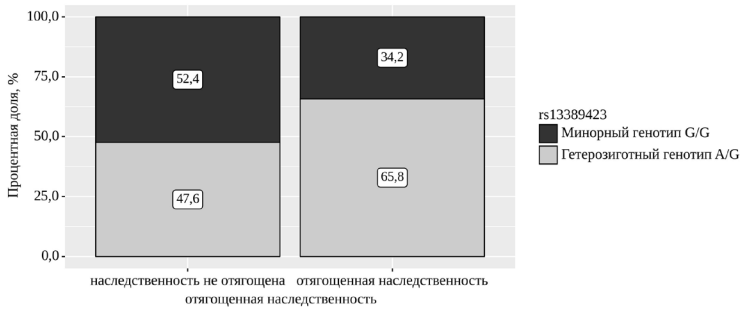


Рисунок 86. Анализ показателя «rs13389423» в зависимости от отягощенной наследственности

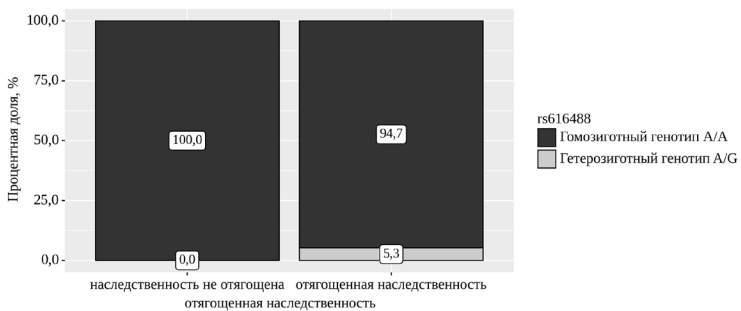


Рисунок 87. – Анализ показателя «rs616488» в зависимости от отягощенной наследственности

Как видно из представленных диаграмм, гетерозиготный генотип С/Т в полиморфизме rs2740574 встречался только в группе с отягощенной наследственностью.

Гетерозиготный генотип А/С значительно чаще встречался в группе с отягощенной наследственностью в полиморфизме rs13389423, и не встречался у пациентов без отягощенной наследственности в полиморфизме rs616488.

Для оценки агрессивности течения онкологического заболевания проведен анализ замены однонуклеотидных полиморфизмов в зависимости от степени распространенности на момент установления диагноза. Результаты анализа представлены в таблице 65.

Таблица 65.

Анализ группы «замены однонуклеотидных полиморфизмов» в зависимости от степени распространенности

Показатели	Категории	степень распространенности		P
		локальная форма	местно-распространенные и запущенные формы	
rs144848	Гомозиготный генотип А/А	78 (86,7)	106 (96,4)	0,017*
	Гетерозиготный генотип А/С	12 (13,3)	4 (3,6)	
rs1143684	Гомозиготный генотип Т/Т	26 (28,9)	44 (40,0)	0,029*
	Гетерозиготный генотип С/Т	47 (52,2)	58 (52,7)	
	Минорный генотип С/С	17 (18,9)	8 (7,3)	

В результате сопоставления показателей «rs144848» и «rs1143684» в зависимости от степени распространенности были установлены статистически значимые различия ($p = 0,017$, $p = 0,029$ соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона).

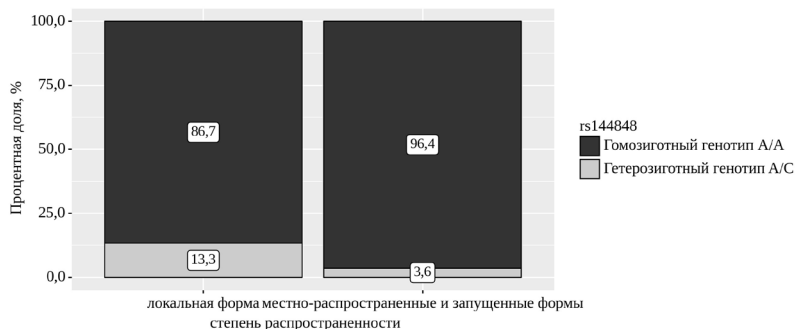


Рисунок 88. Анализ показателя «rs144848» в зависимости от степени распространенности онкологического заболевания на момент установления диагноза.

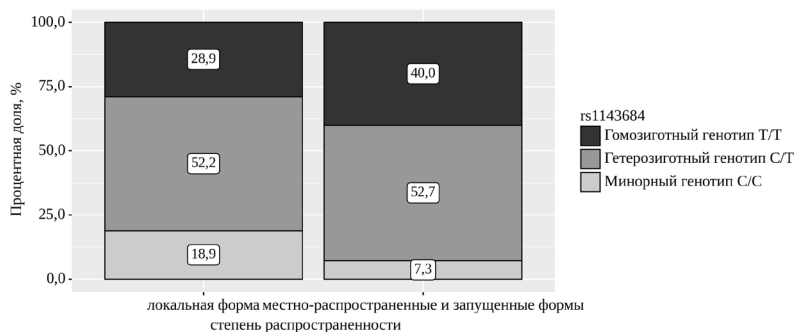


Рисунок 89. – Анализ показателя «rs1143684» в зависимости от степени распространенности

Как видно из представленных диаграмм, встречаемость гетерозиготного генотипа A/C в полиморфизме rs144848 менее характерна для местно-распространенных и запущенных форм рака молочной железы, так же как минорного генотипа C/C в полиморфизме rs1143684. Известно, что основным прогностическим индексом на данном момент является степень злокачественности опухоли и молекулярно-генетический тип опухоли. В рамках исследования выполнен анализ замен од- нонуклеотидных оснований в зависимости от гистологической степени злокачественности. В зависимости от гистологической

степени злокачественности не удалось установить статистически значимых с использованием методов: Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

Проведен анализ замен оснований в полиморфизмах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Результаты анализа представлены в таблице 66.

Таблица 66.

Анализ группы «замены однонуклеотидных полиморфизмов» в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Показатели	Категории	молекулярный подтип опухоли					p
		Люминальный А	Люминальный В	Her 2 позитивный	Трижды негативный	Не известен	
rs1143684	Гомозиготный генотип Т/Т	31 (34,4)	17 (60,7)	6 (26,1)	10 (25,6)	6 (30,0)	0,044*
	Гетерозиготный генотип С/Т	51 (56,7)	9 (32,1)	11 (47,8)	22 (56,4)	12 (60,0)	
	Минорный генотип С/С	8 (8,9)	2 (7,1)	6 (26,1)	7 (17,9)	2 (10,0)	

Согласно полученных данных, в полиморфизме «rs1143684» были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

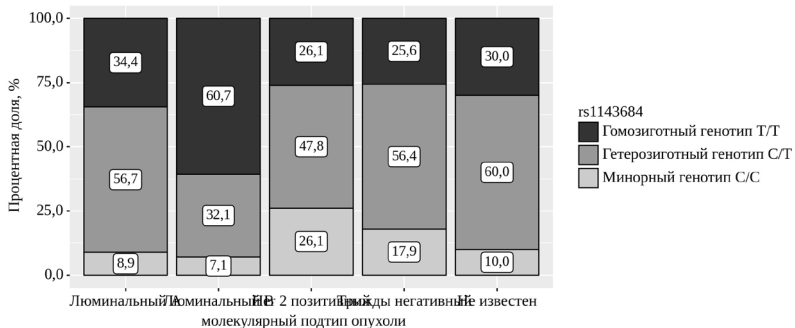


Рисунок 90. – Анализ показателя «rs1143684» в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Гомозиготный генотип Т/Т значительно чаще встречался при люминальном типе В, а минорный генотип С/С значительно чаще был выявлен в группе больных с Her2+ подтипом опухоли.

Показателем агрессивности опухолевого процесса является индекс пролиферативной активности. Пролиферативная активность клеток опухолей человека коррелирует со степенью их гистологической и биологической злокачественности, в последние годы ИГХ-определение индекса пролиферации при исследовании экспрессии Ki-67 является необходимым рутинным исследованием при онкологических заболеваниях. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высоко агрессивной.

Проведен анализ замены оснований в группах низкой пролиферативной и высокой пролиферативной активности. Результаты анализа представлены в таблице 67.

Таблица 67.

Анализ «замены однонуклеотидных полиморфизмов» в зависимости от пролиферативной активности опухоли

Показатели	Категории	пролиферативная активность			р
		Низкая пролиферативная активность	Высокая пролиферативная активность	Нет данных	
rs3803662	Гомозиготный генотип G/G	26 (40,0)	21 (18,9)	10 (41,7)	0,021* Низкая пролиферативная активность – Высокая пролиферативная активность = 0,025
	Гетерозиготный генотип A/G	27 (41,5)	58 (52,3)	9 (37,5)	
	Минорный генотип A/A	12 (18,5)	32 (28,8)	5 (20,8)	

rs6678914	Гомозиготный генотип G/G	10 (15,4)	38 (34,2)	10 (41,7)	0,035*
	Гетерозиготный генотип A/G	42 (64,6)	51 (45,9)	9 (37,5)	
	Минорный генотип A/A	13 (20,0)	22 (19,8)	5 (20,8)	

Согласно полученным данным, при сравнении показателей «rs3803662» и «rs6678914» были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,021$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

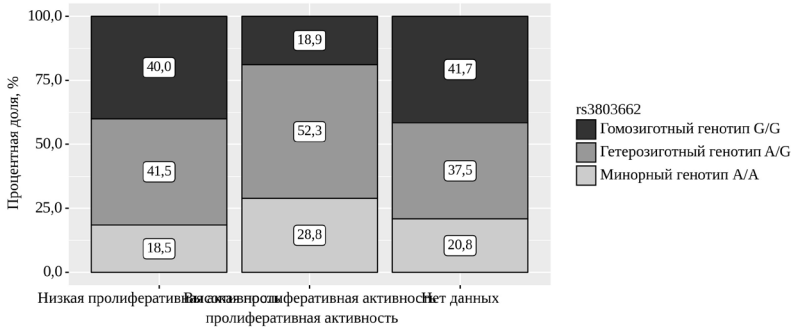


Рисунок 91. Анализ показателя «rs3803662» в зависимости от пролиферативной активности опухоли

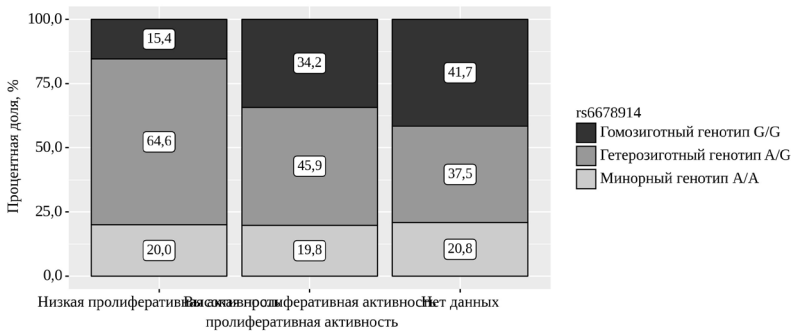


Рисунок 92. Анализ показателя «rs6678914» в зависимости от пролиферативной активности опухоли.

Гомозиготный генотип G/G в полиморфизме rs3803662 значительно реже встречался в опухолях с высокой пролиферативной активностью. В свою очередь, гетерозиготный генотип A/G полиморфизма rs6678914 был наиболее характерен для опухолей с низкой пролиферативной активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.

В настоящей монографии представлены результаты изучения ОНП, ассоциированных с риском развития РМЖ в казахской популяции. Определены полиморфизмы, имеющие статистически значимые различия в группах больных РМЖ и контроля (условно здоровых женщин).

Выявлено, что замены однонуклеотидных оснований могут быть характерны только для больных РМЖ или же никогда не встречаются в этой группе больных. Гомозиготный генотип G/G полиморфизма rs55886062 был выявлен только в группе больных в 81 % случаев. В полиморфизме rs3918290 гомозиготный генотип C/C в 81% выявлен только в группе больных, что может свидетельствовать о высоком риске развития РМЖ у лиц, имеющих данный генотип. ОНП rs12721655 с гомозиготным генотипом A/A в 76 % случаев выявлен в группе больных РМЖ казахской популяции. ОНП rs4987117 с гомозиготным генотипом C/C выявлен в 74% случаев у больных. Гетерозиготный генотип A/G и минорный генотип A/A полиморфизма rs2229774 были выявлены только в группе больных. Минорный генотип G/G полиморфизма rs11203289 у условно здоровых женщин не встречался. Наличие гетерозиготного генотипа C/T в rs2227945 может свидетельствовать о низком риске РМЖ. Полиморфизм rs34945627 с минорным генотипом C/C в группе

условно здоровых женщин не встречался. Минорный генотип C/C в полиморфизме rs4415084 встречается у 24,5% больных. Гомозиготный генотип G/G в rs137852576 может являться предиктором развития РМЖ. Минорный генотип A/A полиморфизма rs11571833 может являться предиктором риска развития РМЖ. Минорный генотип C/C полиморфизма rs80359062 не встречается в здоровой популяции, в 66,5% выявлен у больных РМЖ. Минорный генотип T/T полиморфизма rs11571746, не был выявлен у условно здоровых женщин. В полиморфизме rs80357382 наличие гетерозиготного генотипа C/T в 12,5% в здоровой популяции может свидетельствовать о низком риске развития РМЖ. Гетерозиготный генотип C/T не встречался в группе больных в полиморфизме rs9934948. Наличие минорного генотипа G/G в rs3218707 только в группе условно здоровых женщин может свидетельствовать о низком риске развития РМЖ. В полиморфизме rs17879961 наличие минорного генотипа A/A ассоциировано в 75% только с больными. Гомозиготный генотип G/G в rs4778137 выявлен только в группе больных. В полиморфизме rs1800058 гомозиготный генотип T/T у условно здоровых людей выявлен не был. Данные результаты были исследованы с помощью прогностической модели для определения вероятности методом бинарной логистической регрессии и оценки зависимости вероятности от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа, статистически значимых различий получено не было. В отличие от вышеуказанных полиморфизмов при оценке полиморфизма «rs4646» в зависимости от группы исследования, были выявлены существенные различия ($p = 0,028$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Разработанная прогностическая модель для определения вероятности выявления опухоли в зависимости от показателя «rs4646» методом бинарной логистической регрессии, регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,028$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, модель объясняет 2,3% наблюдаемой дисперсии группы исследования.

При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена площадь под ROC-кривой, которая составила $0,567 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,513 - 0,622$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,010$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,598$. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 46,8% и 66,0%, соответственно.

При исследовании показателя «rs1065852» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка модель объясняет 7,5% наблюдаемой дисперсии группы исследования. При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена площадь под ROC-кривой $0,605 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,551 - 0,659$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) с чувствительностью и специфичностью модели 93,1% и 23,0%, соответственно.

В результате сопоставления показателя «rs4244285» в зависимости от группы исследования, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs4244285» является статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка модель объясняет 4,3% наблюдаемой дисперсии группы исследования. При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая ($p < 0,001$) зависимость под ROC-кривой, составившая

0,579 ± 0,028 с 95% ДИ: 0,525 – 0,634. Чувствительность и специфичность модели составили 42,1% и 71,5%.

Анализ показателя «rs67376798» с наличием гетерозиготного генотипа А/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 11,265 раза по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 5,253 – 24,158). Регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 18,1% наблюдаемой дисперсии группы исследования. Гетерозиготный генотип А/Т при оценке влияния показателя «rs67376798» сопровождался увеличением вероятности у условно здоровых женщин. Площадь под ROC-кривой составила $0,640 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,587 – 0,692. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,896. Условно здоровые женщины прогнозировались при значении логистической функции Р выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 31,9% и 96,0% соответственно.

При изучении показателя «rs6504950» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,042$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Минорный генотип А/А характерен только для больных. Однако при оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,137$). Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 28,0%, соответственно.

При оценке показателя «rs2229774» в зависимости от группы исследования, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Гетерозиготный генотип А/Г и минорный генотип А/А были выявлены только в группе больных. Площадь под ROC-кривой составила $0,530 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,475 – 0,585 с статистически значимыми различиями ($p < 0,001$). Чувствительность и специ-

фичность модели составили 100,0% и 6,0%, соответственно. При анализе показателя «rs1800056» в зависимости от группы исследования нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 15,4% наблюдаемой дисперсии группы исследования. Гетерозиготный генотип С/Т и минорный генотип С/С при оценке влияния показателя «rs1800056» определении увеличение вероятности условно здоровых женщин. Площадь под ROC-кривой составила $0,617 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,564 – 0,671. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 26,4% и 97,0%, соответственно. При анализе показателя «rs16942» в зависимости от группы исследования были установлены существенные различия ($p = 0,026$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы гетерозиготного генотипа С/Т в группе условно здоровых женщин были выше в 1,597 раза, по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,055 – 2,416). Регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,026$). Площадь под ROC-кривой составила $0,551 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,496 – 0,606. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,027$). Чувствительность и специфичность модели составили 72,7% и 37,5%, соответственно. В ОНП «rs4987047» в зависимости от группы исследования, были установлены существенные различия ($p = 0,004$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы гетерозиготного генотипа А/Т в группе условно здоровых женщин были ниже в 1,845 раза, по сравнению с группой больных, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,542; 95% ДИ: 0,355 – 0,826).

Разработана прогностическая модель для определения вероятности группы исследования в зависимости от показателя «rs4987047» методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,004$). Исходя из значения коэффициента детер-

минации Найджелкерка, модель объясняет 2,6% наблюдаемой дисперсии группы исследования. При оценке зависимости вероятности условно здоровых женщин от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа были получены следующие данные: площадь под ROC-кривой составила $0,565 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,510 – 0,620. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$). Чувствительность и специфичность модели составили 75,5% и 37,5%, соответственно.

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов в группах благоприятного и неблагоприятного прогноза РМЖ. При проведении анализа в зависимости от ранжирования по возрасту не удалось установить статистически значимых различий с использованием метода Хи-квадрат Пирсона, что является подтверждением стабильности замен одонуклеотидных оснований.

Проведен анализ замен одонуклеотидных оснований в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний. Исходя из полученных данных при анализе показателей «rs2981582», «rs3092856», «rs144848» в зависимости от наличия предрасполагающих заболеваний, нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,015$, $p = 0,006$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). В полиморфизме rs2981582 минорный генотип А/А значительно реже встречался в группе больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Гетерозиготный генотип С/Т не встречался в группе имеющих метаболические и эндокринные заболевания. Гетерозиготный генотип А/С полиморфизма rs144848 так же значительно реже встречался у больных, имеющих метаболические и эндокринные заболевания. Это подтверждает данные GWAS о возможной роли полиморфизмов в развитии нескольких заболеваний.

С целью оценки влияния наследственного фактора на развитие РМЖ проведен анализ замен одонуклеотидных оснований в зависимости от наличия или отсутствия отягощенного наследственного анамнеза. При сравнении показателей «rs2740574», «rs13389423», «rs616488» были выявлены существенные различия ($p = 0,020$, $p = 0,012$, $p = 0,020$ соответственно) (использу-

емые методы: Хи-квадрат Пирсона, Точный критерий Фишера). Гетерозиготный генотип С/Т в полиморфизме rs2740574 встречался только в группе с отягощенной наследственностью. Гетерозиготный генотип А/С значительно чаще встречался в группе с отягощенной наследственностью в полиморфизме rs13389423, и не встречался в полиморфизме rs616488 у пациентов, не имеющих отягощенную наследственность.

Косвенным методом оценки агрессивности течения онкологического заболевания является анализ замены однонуклеотидных полиморфизмов в зависимости от степени распространенности заболевания на момент установления диагноза в качестве суррогатной точки оценки, т.к. может зависеть от доступности диагностических возможностей, места проживания и социального статуса пациента. В результате сопоставления показателей «rs144848», «rs1143684» в зависимости от степени распространенности были установлены статистически значимые различия ($p = 0,017$, $p = 0,029$ соответственно) (используемые методы: Точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона). Гетерозиготный генотип А/С в полиморфизме rs144848 менее характерен для местно-распространенных и запущенных форм РМЖ, так же как и для минорного генотипа С/С в полиморфизме rs1143684.

В рамках исследования выполнен анализ замен однонуклеотидных оснований в зависимости от гистологической степени злокачественности. В зависимости от гистологической степени злокачественности не удалось установить статистически значимых с использованием методов: Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Анализ замен оснований в полиморфизмах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли показал, что в полиморфизме «rs1143684» в зависимости от молекулярного подтипа опухоли были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Гомозиготный генотип Т/Т значительно чаще встречался при люминальном типе В, а минорный генотип С/С значительно чаще был выявлен в группе больных с Her2+ подтипом опухоли.

Показателем агрессивности опухолевого процесса является индекс пролиферативной активности. При сравнении показателей «rs3803662», «rs6678914» были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,021$, $p = 0,035$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). Гомозиготный генотип G/G в полиморфизме rs3803662 значительно реже встречался в опухолях с высокой пролиферативной активностью. В свою очередь, гетерозиготный генотип A/G полиморфизма rs6678914 был наиболее характерен для опухолей с низкой пролиферативной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, РМЖ в настоящее время остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин и 2-м по распространенности типом рака во всем мире. Этиология этого заболевания изучена не до конца, известны некоторые факторы риска, включая семейный анамнез заболевания, возраст начала менархе и менопаузы, особенности питания, репродуктивный анамнез, высокий уровень эстрогена, а также генетические факторы, которые могут способствовать его развитию.

РМЖ – сложное заболевание, включающее в себя последовательность генетических, эпигенетических и фенотипических изменений. Для повышения эффективности ранней диагностики необходимо вне-

дрение в рутинную практику методов ранней доклинической диагностики с персонифицированными лечебными и профилактическими подходами, с учётом генетических факторов риска. Выраженная генотипическая и фенотипическая гетерогенность РМЖ до настоящего момента не позволяет разработать универсальные персонифицированные стратегии первичной и вторичной профилактики РМЖ для общей популяции.

Способность предсказывать фенотип по генотипу является итогом нашего понимания генетической архитектуры, лежащей в основе наследуемости признака. Полное понимание генетической основы признака может позволить использовать методы прогнозирования с

точностью, приближающейся к наследуемости признака. Высокополигенная природа количественных признаков и наиболее распространенных фенотипов побуждает к изучению стратегий, направленных на объединение множества индивидуально незначимых генетических эффектов.

Кроме генов BRCA1 и BRCA2 на репарацию ДНК так же влияют гетерозиготные мутации в генах: CHEK2, NBN, BLM, PALB2, ATM, BRIP1, RAD50. Однако эти мутации не имеют аутосомно-доминантный тип наследования, имеют среднюю пенетрантность и редко встречаются в популяции.

Значительное влияние на предрасположенность к наследственному РМЖ оказывают аутосомно-доминантные синдромы (Коудена, Ли-Фраумени, Пейтца-Егерса и другие), имеющие редкую частоту, однако требующие учета при проведении дифференциальной диагностики.

Для определенных этнических групп или географических регионов, описан «эффект основателя» (founder effect), который характеризует определенные специфичные мутации,

характерные для этого ареала. В частности, специфичные мутации предрасположенности к РМЖ в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM выявлены во многих популяциях, однако в открытых источниках нами не найдено публикаций, описывающих эти мутации для казахской популяции.

Знание таких мутаций предоставляет возможность формировать группы риска и скрининговые программы для генетического типирования. Генетическая предрасположенность к РМЖ обусловлена мутациями с высокой и средней пенетрантностью и ОНП с низкой пенетрантностью. ОНП является наиболее распространенной формой генетической изменчивости человека и может способствовать индивидуальной предрасположенности к раку, однако лежащий в основе молекулярный механизм неизвестен. Несмотря на их низкую пенетрантность, считается, что суммарный эффект при наличии нескольких аллелей у одного человека может являться предрасполагающим фактором развития РМЖ. Известно, что полиморфизмы во

многих генах изменяют риск развития рака и считаются потенциальными маркерами канцерогенеза. В ряде исследований показано, что эффект, определяемый генами с низкой пенетрантностью, может дать правдоподобное объяснение восприимчивости к РМЖ и полиморфизмы генов могут быть связаны с риском развития или защитой от болезни.

В программах GWAS были определены ОНП в различных генах и хромосомных локусах, которые имели ассоциацию с повышенным риском развития РМЖ. В работах показаны ассоциации ОНП rs2981582 в гене FGFR2, rs3817198 в гене LSP1, rs889312 в локусе 5qll, rs13281615 в локусе 8q24, rs13387042 в локусе 2q35, rs3803662 в локусе 16ql2 с повышенным риском развития РМЖ.

Понимание генетических механизмов, молекулярного патогенеза, определение биологических маркеров опухолевого роста РМЖ, которые формируют индивидуальный фенотип злокачественных клеток и позволяют охарактеризовать степень злокаче-

ственности, способность к десиминации, чувствительность к лечебным стратегиям, влияющим на развитие болезни, необходимы для повышения эффективности диагностики, лечения, качества жизни и прогноза пациентов. Изучение частоты встречаемости мутаций в генах предрасположенности и связанных с ними ассоциированных рисков проводится на выборках больных РМЖ и контрольных группах условно здоровых людей. Работ, посвященных выявлению ассоциаций ОНП и мутаций в других (не BRCA1 и не BRCA2) генах с риском развития РМЖ в казахской популяции не проводилось, и подобные исследования представляют определённый научно-практический интерес. Выявленные таким образом замены однонуклеотидных оснований могут быть пригодными для проведения генетического скрининга и формирования групп повышенного риска развития РМЖ.

Таким образом, анализ мутировавших генов и скрининг конкретных замен однонуклеотидных оснований может предоставить врачам новые

инструменты для прогнозирования развития заболевания. С увеличением количества данных в различных этнических популяциях, позволяющих повысить точность прогнозов, растет интерес к практическому применению таких методов для прогнозирования риска развития распространенных заболеваний, поддающихся раннему лечебному вмешательству. Тем не менее, существующие методы требуют изучения генотипов на индивидуальном уровне и зависят от точного определения генетической архитектуры, лежащей в основе каждого прогнозируемого заболевания.

В Республике Казахстан не выработано единого четкого алгоритма проведения молекулярно-генетической диагностики. Для разработки алгоритма необходимо обобщение опыта онкологических и научно-исследовательских центров из стран ближнего и дальнего зарубежья с учетом специфических особенностей казахской популяции. Изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с риском развития РМЖ в казахской популяции, позво-

лит определять наследственную предрасположенность и проводить раннюю первичную и вторичную профилактику в группах повышенного генетического риска.

Полученные нами результаты указывают на статистически значимую частоту замены 44 однонуклеотидных полиморфизмов: rs4646; rs1065852; rs55886062; rs4244285; rs67376798 и др. в группах больных РМЖ и условно здоровых женщин казахской популяции. Выявленные полиморфизмы свидетельствуют о высоком риске развития РМЖ в казахской популяции: rs4646, rs1065852, rs4244285, rs67376798, rs6504950, rs2229774, rs1800056, rs16942, rs4987047, и позволяют прогнозировать риск с чувствительностью 26,4 – 100%, с специфичностью 6,0 – 97%.

Результаты исследования частоты замены однонуклеотидных оснований в полиморфизмах генов позволяют определить больных РМЖ с неблагоприятным прогнозом. Следующие однонуклеотидные полиморфизмы способствуют неблагоприятному

прогнозу у больных РМЖ казахской популяции по наследственному, молекулярно-генетическом профилю и степени пролиферативной активности опухоли: rs2740574, rs13389423, rs616488, rs1143684, rs3803662, rs6678914.

Надеемся, что разработанные научно обоснованные рекомендации по формированию групп высокого риска развития и неблагоприятного течения РМЖ в казахской популяции будут полезны для проведения активной третичной профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC: *Towards an integrated model of breast cancer etiology. The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones.* // *Breast Cancer Res.* 2004, 6: 213-218. 10.1186/bcr921.
2. Umitrescu RG, Cotarla I: *Understanding breast cancer risk—where do we stand in 2005.* // *J. Cell. Mol. Med.* 2005, 9: 208-221. 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00350.x.
3. Имянитов, Е.Н. *Наследственный рак молочной железы / Имянитов Е.Н. // Практическая Онкология.* - 2010. - Т. 11. - С. 258-266.
4. Newman, B. *Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families / Newman B., Austin M.A., Lee M., King M.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1988. - V. 85. - P. 3044-3048.
5. Ferla, R. *Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes / Ferla R., Caló V., Cascio S. et al. // Ann. Oncol.* - 2007. - V. 18. - P. 93-98.
6. Narod, S.A. *BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond / Narod S.A., Foulkes W.D. // Nat. Rev. Cancer.* - 2004. - V. 4. - P. 665-676.
7. Apostolou, P. *Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes / Apostolou P., Fostira F. // Biomed. Res. Int.* - 2013. - V. 2013. - Article ID 747318.
8. Bogdanova, N. *A nonsense mutation (E1978X) in the ATM gene is associated with breast cancer / Bogdanova N., Cybulski C., Bermisheva M. et al. // Breast Cancer Res. Treat.* - 2009. - V. 118. - P. 207-211.
9. Bogdanova N. *Association of two mutations in the CHEK2 gene with breast cancer / Bogdanova N., Enssen-Dubrowskaja N., Feshchenko S. et al. // Int. J. Cancer.* - 2005. - V. 116. - P. 263-266.
10. Bogdanova, N. *Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer / Bogdanova N., Feshchenko S., Schürmann P. et al. // Int. J. Cancer.* - 2008. - V. 122. - P. 802-806.

11. Bogdanova, N. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer / Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2011. - V. I 26. - P. 545-550.
12. Cybulski, C. Selected aspects of inherited susceptibility to prostate cancer and tumours of different site of origin / Cybulski C. // *Hered. Cancer Clin. Pract.* -2007.-V. 5.-P. 164-179.
13. Gorski, B. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients / Gorski B., Debniak T., Masojc B. et al. // *Int. J. Cancer.* - 2003. - V. 106. -P. 379-81.
14. Meijers-Heijboer, H. CHEK2-breast cancer consortium: low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1 IOdelC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations / Meijers-Heijboer H., van den Ouweland A., Klijn J. et al. // *Nat. Genet.* - 2002. - VI 31. - P. 55-59.
15. Prokofyeva, D. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations / Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowinskaja N. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2013. - V. 137. - P. 533-539.
16. Resnick, I.B. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families / Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. // *J. Pediatr.* - 2002. - V. 140. - P. 355-361.
17. Sokolenko, A.P. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia / Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. // *Int. J. Cancer.* - 2012. - V. 130. - P. 2867-2873.
18. Walsh, T. Ten genes for inherited breast cancer / Walsh T., King M.C. // *Cancer Cell.* - 2007. - V. 11. - P. 103-105.
19. Apostolou, P. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes / Apostolou P., Fostira F. // *Biomed. Res. Int.* - 2013. - V. 2013. - Article ID 747318.
20. Blumenthal, G.M. PTEN hamartoma tumor syndromes / Blumenthal G.M., Dennis P.A. // *Europ. J. Hum. Genet.* - 2008. - V. 16. - P. 1289-1300.
21. Lynch, H.T. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications / Lynch H.T., Boland C.R., Gong G. et al. // *Europ. J. Hum. Genet.* - 2006. - V. 14. - P. 390-402.
22. Nathanson, K.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need / Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. // *Nat. Med.* - 2001. - V. 7. - P. 552556.
23. Ripperger, T. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling / Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A.,

- Schlegelberger B. // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2009. - V. 17. - P. 722-731.
24. Schrader, K. Hereditary diffuse gastric cancer / Schrader K., Huntsman D. // *Cancer Treat. Res.* - 2010. - V. 155. - P. 33-63.
25. Van Lier, M.G. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations / Van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* - 2010. - V. 105. - P. 1258-1264.
26. Sokolenko, A.P. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia / Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. // *Int. J. Cancer.* - 2012. - V. 130. - P. 2867-2873.
27. Varon, R. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer / Varon R., Dork T. // *Int. J. Cancer.* - 2008. - V. 122. - P. 802-806.
28. Chen, M.B. Association of a LSP1 gene rs3817198T>C polymorphism with breast cancer risk: evidence from 33,920 cases and 35,671 controls / Chen M.B., Li C., Shen W.X., et al. // *Mol. Biol. Rep.* - 2010. - V. 38. - P. 4687-4695.
29. Easton, D.F. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci / Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. // *Nature.* - 2007. - V. 447. - P. 1087-1093.
30. Lu, P.H. Association between mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1 rs889312 polymorphism and breast cancer risk: evidence from 59,977 subjects / Lu P.H., Yang J., Li C. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2011. - V. 126. - P. 663-670.
31. Peng, S. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from metaanalyses, pooled analyses, and genome-wide association studies / Peng S., Lti B., Ruan W. et al. // *Breast Cancer Res Treat.* - 2011. - V. 127. - P. 309-324.
32. Stacey, S.N. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer / Stacey S.N., Manolescu A., Sulem P. et al. // *Nat. Genet.* - 2007. - V. 39. - P. 865-869.
33. Skoog T, Van't Hooft FM, Kallin B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A: A common functional polymorphism (C->A substitution at position -863) in the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha. // *Hum. Mol. Genet.* 1999, 8: 1443-1449. 10.1093/hmg/8.8.1443.
34. Momparler RL, Bovenzi V: DNA methylation and cancer. // *J. Cell. Physiol.* 2000, 183: 145-154. 10.1002/(SICI)1097-52(200005)183:2<145::AID-

- JCP1>3.0.CO;2-V; Shen H, Wang L, Spitz MR, Hong WK, Mao L, Wei Q: A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. // *Cancer Res.* 2002, 62: 4992-4995.
35. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, Opere-Sem O, Zivelin A, Geffen E, Seligsohn U: The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in Whites, Japanese, and Africans. // *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70: 758-762. 10.1086/338932.
 36. Vander Put NM: A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects. // *Am. J. Hum. Genet.* 1998, 62: 1044-1051. 10.1086/301825.
 37. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, Den Heijer M, Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. // *Nat. Genet.* 1995, 10: 111-113. 10.1038/ng0595-111.
 38. Kai Wang, Yi Zhou, Gang Li, Xinli Wen, Yuan Kou, Jiao Yu, Haifeng He, Qian Zhao, Feng Xue, Jin Wang & Xinhan Zhao. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. // *Scientific Reports* volume 8, Article number: 13422 (2018).
 39. Saima Shakil Malik, Sumaira Mubarik, Mehreen Baig, Nosheen Masood, Nayyer Chaudhry. Genetic polymorphism in ERCC5 and breast cancer risk. // *Mol. Biol. Res. Commun.* 2019 Mar; 8(1): 27–31. doi: 10.22099/mbr.2019.32294.1383.
 40. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386.
 41. Cameron, D. , Piccart-Gebhart, M. J. , Gelber, R. D. , Procter, M., Goldhirsch, A. , de Azambuja, E. , Jackisch C. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. // *The Lancet.* 389(10075), 1195–1205. 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
 42. M. Mullooly, Z.G. Khodr, C.M. Dallal, et al. Epidemiologic risk factors for in situ and invasive breast cancers among postmenopausal women in the National Institutes of Health-AARP diet and health study // *Am J Epidemiol.* - 2017. - Vol. 186 (12). - P.1329-1340. - DOI 10.1093/aje/kwx206

43. L. Lebron-Zapata, M.S. Jochelson. Overview of breast cancer screening and diagnosis // *PET Clin.* - 2018. - Vol. 13 (3). - P.301-323.
44. M. Morrow, S.J. Schnitt, L. Norton. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* -2015. - Vol. 12 (4). - P. 227-238.
45. Гильдиева М.С., Нигманова Н.А., Мусаева Ш.Н., Израильбекова К.Ш. Генетические особенности возникновения и развития первично-множественных новообразований.// *Клиническая и экспериментальная онкология*, №1(11)–2020, с. - 61-64.
46. Economidou P., Dimitriadis G., Psyrris A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes // *Cancer Treatment.* – 2015. – Vol. 41. – p. 1-8.
47. Любченко Л. Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы // *Журнал «Практическая онкология»*. – 2014. – № 3, т. 15. – С. 107.
48. Смоланка И. И., Скляр С. Ю., Лобода А. Д. Профилактическая мастэктомия: взгляд на проблему // *Журнал «Эстетическая медицина»*. – 2013. – № 3 (33). – С. 6.
49. Ходорович О. С. Наследственная форма рака молочной железы. Методы профилактики // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2012. – Вып. 12. – Т. 2. – С. 4.
50. Petrucelli N., Daly M. B., Feldman G. L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Genetics in Medicine.* – 2010. – Vol. 12. – p. 245-259.
51. Куликов А. Ю., Комаров И. А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства кадсила (трастузумабэмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания // *Журнал «Фармакоэкономика: теория и практика»*. – 2015. – № 2, т. 3. – С. 24.
52. Sethupathy P., Collins F. S. MicroRNA target site polymorphisms and human disease // *Trends Genet.* 2008. V. 24. P. 489–497.
53. Hata A., Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2016. V. 51. P. 121–134.
54. Obsteter J., Dovc P., Kunej T. Genetic variability of microRNA regulome in human // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2015. V. 3. P. 30–39.
55. Mullany L.E., Herrick J.S., Wolff R.K. et al. Impact of polymorphisms in microRNA biogenesis genes on colon cancer risk and microRNA expression levels: a population based, case-control study // *BMC Med. Genomics.* 2016. V. 9. P. 21. doi: 10.1186/s12920-016-0181-x.

56. Sun G., Yan J., Noltner K. et al. SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function // *RNA*. 2009. V. 15. P. 1640–1651.
57. Casey SC, Tong L, Li Y, Do R, Walz S, Fitzgerald KN, Gouw AM, Baylot V, Gütgemann I, Eilers M, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*. 2016;352:227–231.
58. Canisius S, Martens JWM, Wessels LFA. A novel independence test for somatic alterations in cancer shows that biology drives mutual exclusivity but chance explains most co-occurrence. // *Genome Biol*. 2016;17:261.
59. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. // *Nat Genet*. 2013;45:1127–1133.
60. de Pretis S, Kress TR, Morelli MJ, Sabo A, Locarno C, Verrecchia A, Doni M, Campaner S, Amati B, Pelizzola M. Integrative analysis of RNA polymerase II and transcriptional dynamics upon MYC activation. // *Genome Res*. 2017;27:1658–1664.
61. Vijg J. Somatic mutations, genome mosaicism, cancer and aging. // *Curr Opin Genet Dev*. 2014 Jun;26:141-9.
62. Luzzatto L. Somatic mutations in cancer development. // *Environ Health*. 2011 Apr 05;10 Suppl 1:S12.
63. Dou Y, Gold HD, Luquette LJ, Park PJ. Detecting Somatic Mutations in Normal Cells. // *Trends Genet*. 2018 Jul;34(7):545-557.
64. Dou Y, Gold HD, Luquette LJ, Park PJ. Detecting Somatic Mutations in Normal Cells. *Trends Genet*. 2018 Jul;34(7):545-557.
65. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, et al. How many etiological subtypes of breast cancer: Two, three, four, or more? // *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju165.
66. Dawson SJ, Rueda OM, Aparicio S, et al. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. // *EMBO J* 2013;32:617-628.
67. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: Setting paradigms in personalized cancer care and prevention. // *Science* 2014;343:1466-470.
68. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. // *J Clin Oncol*. 2008;26:4282–4288.
69. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. // *J Clin Oncol*. 2008;26:2568–2581.
70. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-

- negative breast cancer. // *J Clin Oncol.* 2008;26:4282–4288.
71. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. // *J Clin Oncol.* 2008;26:2568–2581.
 72. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. // *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–4434.
 73. Fadoukhair Z, Zardavas D, Chad MA, et al. Evaluation of targeted therapies in advanced breast cancer: The need for large-scale molecular screening and transformative clinical trial designs. // *Oncogene* 2016;35:1743-1749.
 74. Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. // *J Clin Oncol* 2015;33:975-977.
 75. Lacombe D, Tejpar S, Salgado R, et al. European perspective for effective cancer drug development. // *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:492-498.
 76. Kelly CM, Buzdar AU. Using multiple targeted therapies in oncology: Considerations for use, and progress to date in breast cancer. *Drugs* 2013;73:505-515.
 77. McFarland CD, Korolev KS, Kryukov GV, et al. Impact of deleterious passenger mutations on cancer progression. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:2910-2915.
 78. Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. // *Science* 2007;318:1108-1113.
 79. Navin NE. Tumor evolution in response to chemotherapy: Phenotype versus genotype. // *Cell Reports* 2014;6:417-419.
 80. Wang Y, Waters J, Leung ML, et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. // *Nature* 2014;512:155-160.
 81. Almendro V, Cheng YK, Randles A, et al. Inference of tumor evolution during chemotherapy by computational modeling and in situ analysis of genetic and phenotypic cellular diversity. // *Cell Reports* 2014;6:514-527.
 82. Smith TR, Miller MS, Lohman KK, Case LD, Hu JJ. DNA damage and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2003;24(5):883-889.
 83. Deng N., Zhou H., Fan H., Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. // *Oncotarget.* 2017;8:110635–110649. doi: 10.18632/oncotarget.22372.
 84. Malins DC, Haimanot R. Major alterations in the nucleotide structure of DNA in cancer of the female breast. *Cancer Res.* 1991;51(19):5430-5432.
 85. Valenzuela F.J., Vera J., Venegas C., Muñoz S., Oyarce S., Muñoz K., Lagunas C. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the

- Literature. // *Int. J. Endocrinol.* 2016;2016:2746909. doi: 10.1155/2016/2746909.
86. Reszka E., Przybek M., Muurlink O., Peplonska B. Circadian gene variants and breast cancer. // *Cancer Lett.* 2017;390:137–145. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.012.
 87. The 1000 Genomes Project Consortium A global reference for human genetic variation. // *Nature.* 2015;526:68–74. doi: 10.1038/nature15393.
 88. Deng N., Zhou H., Fan H., Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. // *Oncotarget.* 2017; 8:110635–110649. doi:10.18632/oncotarget.22372.
 89. Wu H., Zhang K., Gong P., Qiao F., Wang L., Cui H., Sui X., Gao J., Fan H. A Novel Functional TagSNP Rs7560488 in the DNMT3A1 Promoter Is Associated with Susceptibility to Gastric Cancer by Modulating Promoter Activity. // *PLoS ONE.* 2014;9:e92911. doi: 10.1371/journal.pone.0092911.
 90. Huang Y.T., VanderWeele T.J., Lin X. Joint Analysis of SNP and Gene Expression data in genetic association studies of complex diseases. // *Ann. Appl Stat.* 2014;8:352–376. doi: 10.1214/13-AOAS690.
 91. Deng N., Zhou H., Fan H., Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget.* 2017;8:110635–110649. doi: 10.18632/oncotarget.22372.
 92. Shukla A, Alsarraj J, Hunter K. Understanding susceptibility to breast cancer metastasis: the genetic approach. *Breast Cancer Manag.* 2014;3(2):165–172.
 93. Nari Na, Eer Dun, Lidong Ren, Guoxin Li. Association between ERCC5 gene polymorphisms and breast cancer risk. // *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(3): 3192–3197.
 94. Shizhi Wang et al. Genetic variants in microRNAs are associated with cervical cancer risk. // *Mutagenesis* 2019 May 29;34(2):127-133. doi: 10.1093/mutage/gez005.
 95. Bansal A, Murray DK, Wu JT, Stephenson RA, Middleton RG, Meikle AW. Heritability of prostate-specific antigen and relationship with zonal prostate volumes in aging twins. 2000;85(3):1272–1276.
 96. Klein RJ, Hallden C, Gupta A, et al. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men. 2012;61(3):471–477.
 97. Gudmundsson J, Besenbacher S, Sulem P, et al. Genetic correction of PSA values using sequence variants associated with PSA levels. // 2010;2(62)62ra92
 98. Loeb S, Carter HB, Walsh PC, et al. Single nucleotide polymorphisms and the likelihood of prostate cancer at a given prostate specific antigen

- level. // 2009;182(1):101–105.
99. Helfand BT, Loeb S, Hu Q, et al. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may reduce unnecessary prostate biopsies. // 2013;189(5):1697–1701.
100. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S. EAU guidelines on prostate cancer. // 2008;53:31–45.
101. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. // 2011;29(27):3669–3676.
102. Sun G., Yan J., Noltner K. et al. SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function // RNA. 2009. V. 15. P. 1640–1651.
103. Kim J.S., Choi Y.Y., Jin G. et al. Association of a common AGO1 variant with lung cancer risk: a two-stage casecontrol study // Mol. Carcinog. 2010. V. 49. P. 913–921.
104. Cho S., Ko J., Kim J. et al. 3'-UTR Polymorphisms in the MiRNA machinery genes DROSHA, DICER1, RAN, and XPO5 are associated with colorectal cancer risk in a Korean population // PLoS One. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0131125.
105. Leaderer D., Hoffman A.E., Zheng T. et al. Genetic and epigenetic association studies suggest a role of microRNA biogenesis gene exportin-5 (XPO5) in breast tumorigenesis // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. 2011. V. 2. P. 9–18.
106. Jiang Y., Chen J., Wu J. et al. Evaluation of genetic variants in MicroRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women // Int. J. Cancer. 2013. V. 133. P. 2216–2224.
107. Liang D., Meyer L., Chang D.W. et al. Genetic variants in microRNA biosynthesis pathways and binding sites modify ovarian cancer risk, survival, and treatment response // Cancer Res. 2010. V. 70. P. 9765–9776.
108. Sung H., Lee K.M., Choi J.Y. et al. Common genetic polymorphisms of microRNA biogenesis pathway genes and risk of breast cancer: a case-control study in Korea // Breast Cancer Res. Treat. 2011. V. 130. P. 939–951.
109. Zhao Y., Du Y., Zhao Sh., Guo Zh. Single-nucleotide polymorphisms of microRNA processing machinery genes and risk of colorectal cancer // OncoTargets Ther. 2015. V. 8. P. 421–425.
110. Nikolić Z., Pavicević D., Vučić N. et al. Genetic variants in RNA-induced silencing complex genes and prostate cancer // World J. Urol. 2016. doi: 10.1007/s00345-016-1917-0.
111. Iuliano R., Vismara M., Dattilo V. et al. The role of microRNAs in cancer susceptibility // Biomed. Res. Int. 2013; 591931. doi: 10.1155/2013/591931.
112. Kumar M.S., Lu J., Mercer K.L. et al. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and

- tumorigenesis // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 673–677.
113. М. А. Бермишева, З.Р. Тахурова, И.Р. Гилязова, Э.К. Хуснутдинова. Ассоциация полиморфных вариантов генов биогенеза микроРНК с развитием рака молочной железы. // *Генетика*, 2018, том 54, № 5, с. 563–572.
 114. Gregory R.I., Chendrimada T.P., Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex // *Meth. Mol. Biol.* 2006. V. 342. P. 33–47.
 115. Huang J.-T., Wang J., Srivastava V. et al. MicroRNA machinery genes as novel biomarkers for cancer // *Front. Oncol.* 2014. V. 4. P. 113.
 116. Kwon S., Lee J., Kim B. et al. Complexity in regulation of microRNA machinery components in invasive breast carcinoma // *Pathol. Oncol. Res.* 2014. V. 20. P. 697–705.
 117. Fardmanesh H., Shekari M., Movafagh A. et al. Upregulation of the double-stranded RNA binding protein DGCR8 in invasive ductal breast carcinoma // *Gene.* 2016. V. 581. P. 146–151.
 118. Khan S., Greco D., Michailidou K. et al. MicroRNA related polymorphisms and breast cancer risk // *PLoS One.* 2014. 9: e109973. doi: 10.1371/journal.pone.0109973
 119. Sung H., Lee K.M., Choi J.Y. et al. Common genetic polymorphisms of microRNA biogenesis pathway genes and risk of breast cancer: a case-control study in Korea // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. V. 130. P. 939–951.
 120. Jiang Y., Chen J., Wu J. et al. Evaluation of genetic variants in MicroRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women // *Int. J. Cancer.* 2013. V. 133. P. 2216–2224.
 121. Jiang Y., Chen J., Wu J. et al. Evaluation of genetic variants in MicroRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women // *Int. J. Cancer.* 2013. V. 133. P. 2216–2224.
 122. Chundi Gao et al. SNP mutation-related genes in breast cancer for monitoring and prognosis of patients: A study based on the TCGA database. // *Cancer Med.* 2019 May; 8(5): 2303–2312. doi: 10.1002/cam4.2065.
 123. Dydensborg AB, Rose AA, Wilson BJ, et al. GATA3 inhibits breast cancer growth and pulmonary breast cancer metastasis. *Oncogene.* 2009;28(29):2634–2642.
 124. Koboldt D, McLellan MD, Schmidt H, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70.
 125. Sheppard K, Kinross KM, Solomon B, Pearson RB, Phillips WA. Targeting PI3 kinase/AKT/mTOR signaling in cancer. *Crit Rev Oncog.* 2012;17(1):69–95.
 126. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674.

127. Castaneda CA, Cortes-Funes H, Gomez HL, Ciruelos EM. The phosphatidyl inositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(4):751-759.
128. Shen WH, Balajee AS, Wang J, et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell.* 2007;128(1):157-170.
129. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(4):289-301.
130. Lavinsky RM, Jepsen K, Heinzl T, et al. Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(6):2920-2925.
131. Girault I, Lerebours F, Amarir S, et al. Expression analysis of estrogen receptor alpha coregulators in breast carcinoma: evidence that NCOR1 expression is predictive of the response to tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2003;9(4):1259-1266.
132. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, et al. Accuracy of hereditary diffuse gastric cancer testing criteria and outcomes in patients with a germline mutation in CDH1. *Gastroenterology.* 2015;149(4):897-906.e819.
133. Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P et al. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D805–D811.
134. Rondeau S, Vacher S, De Koning L, et al. ATM has a major role in the double-strand break repair pathway dysregulation in sporadic breast carcinomas and is an independent prognostic marker at both mRNA and protein levels. *Br J Cancer.* 2015;112(6):1059–1066.
135. Begam N, Jamil K, Raju SG. Promoter hypermethylation of the ATM gene as a novel biomarker for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(11):3003–3009.
136. Kuo, S. H. , Yang, S. Y. , You, S. L. , Lien, H. C. , Lin, C. H. , Lin, P. H. , & Huang, C. S. (2017). Polymorphisms of ESR1, UGT1A1, HCN1, MAP3K1 and CYP2B6 are associated with the prognosis of hormone receptor-positive early breast cancer. *Oncotarget*, 8(13), 20925.
137. Yamamoto-Ibusuki, M. , Yamamoto, Y. , Fujiwara, S. , Sueta, A. , Yamamoto, S. , Hayashi, M. , ... Iwase, H. (2015). C6ORF97-ESR1 breast cancer susceptibility locus: Influence on progression and survival in breast cancer patients. *European Journal of Human Genetics*, 23(7), 949-10.1038/ejhg.2014.219.
138. Hein, A. , Rack, B. , Li, L. , Ekici, A. , Reis, A. , Lux, M. , ... Häberle, L. (2017). Genetic breast cancer susceptibility variants and prognosis in the prospectively randomized

- success a study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77(6), 651–659. 10.1055/s-0042-113189.
139. Fasching, P. A. , Pharoah, P. D. P. , Cox, A. , Nevanlinna, H. , Bojesen, S. E. , Karn, T. , ... Schmidt, M. K. (2012). The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Human Molecular Genetics*, 21(17), 3926–3939. 10.1093/hmg/dds159.
140. He, Y. , Liu, H. , Chen, Q. , Sun, X. , Liu, C. , & Shao, Y. (2016). Relationship between five GWAS-identified single nucleotide polymorphisms and female breast cancer in the Chinese Han population. *Tumor Biology* 37(7), 9739–9744. 10.1007/s13277-016-4795-6.
141. Dittmer, S. , Kovacs, Z. , Yuan, S. H. , Siszler, G. , Kögl, M. , Summer, H. , ... Methner, A. (2010). TOX3 is a neuronal survival factor that induces transcription depending on the presence of CITED1 or phosphorylated CREB in the transcriptionally active complex. *Journal of Cell Science*, 124(Pt 2), 252–260. 10.1242/jcs.068759.
142. Yahata, T. , Shao, W. , Endoh, H. , Hur, J. , Coser, K. R. , Sun, H. , ... Shioda, T. (2001). Selective coactivation of estrogen-dependent transcription by CITED1 CBP/p300-binding protein. *Genes & Development*, 15(19), 2598–2612. 10.1101/gad.906301.
143. Yuan, S. H. , Qiu, Z. , & Ghosh, A. (2009). TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(8), 2909–2914. 10.1073/pnas.0805555106.
144. Cowper-Sal-lari, R. , Zhang, X. , Wright, J. B. , Bailey, S. D. , Cole, M. D. , Eeckhoutte, J. , ... Lupien, M. (2012). Breast cancer risk-associated SNPs modulate the affinity of chromatin for FOXA1 and alter gene expression. *Nature Genetics*, 44(11), 1191–1198. 10.1038/ng.2416.
145. Han, Y.-J. , Zhang, J. , Zheng, Y. , Huo, D. , & Olopade, O. I. (2016). Genetic and epigenetic regulation of TOX3 expression in breast cancer. *PLoS ONE*, 11(11), e0165559 10.1371/journal.pone.0165559.
146. Yu, X. , & Li, Z. (2015). TOX gene: A novel target for human cancer gene therapy. *American Journal of Cancer Research*, 5(12), 3516–3524. www.ajcr.us/ISSN:2156–6976/ajcr0005402.
147. Ethier, J. L. , Desautels, D. , Templeton, A. , Shah, P. S. , & Amir, E. (2017). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*, 19(1), 2 10.1186/s13058-016-0794-1.
148. Wenmiao Wang, Peng Yuan et al. A single-nucleotide polymorphism in the 3'-UTR region of the adipocyte fatty acid binding protein 4 gene is associated with prognosis of

- triple-negative breast cancer// *Oncotarget*, Vol. 7, No. 14. www.impactjournals.com/oncotarget/
149. Ahmed S, Thomas G. et.al. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Nat Genet.* 2009;41:585–590. [PMC free article] [PubMed]
150. Hovav Nechushtan et.al. Effects of the single nucleotide polymorphism at MDM2 309 on breast cancer patients with/without BRCA1/2 mutations.// *BMC Cancer.* 2009; 9: 60. Published online 2009 Feb 18. doi: 10.1186/1471-2407-9-60. PMID: PMC2667534
151. Johnson RE, et al. (2007) A role for yeast and human translesion synthesis DNA polymerases in promoting replication through 3-methyl adenine. *Mol Cell Biol* 27(20):7198-205
152. Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, Balasubramanian S, Reed MW, Pooley KA, Scollen S, Baynes C, Ponder BA, Chanock S, et al. 2007. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nature Gen* 39:352–358 [PubMed].
153. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Genet.* 2007;39:865–9. [PubMed].
154. Ahmed S, Thomas G, Ghousaini M, Healey CS, Humphreys MK et al. (2009) Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Nat Genet* 41: 585-590.
155. Zheng W. et al. Genome-wide association study identifies a new breast cancer susceptibility locus at 6q25.1.// *Nat Genet.* 2009 Mar;41(3):324-8. doi: 10.1038/ng.318. Epub 2009 Feb 15
156. Thomas G. et al. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) *Nat Genet.* 2009;41:579–84.
157. Wheeler DL, Barrett T, Benson DA, et al. (January 2007). «Database resources of the National Center for Biotechnology Information». *Nucleic Acids Res.* 35 (Database issue): D5–12. doi:10.1093/nar/gkl1031.
158. Sherry ST, Ward M; Sirotkin, K. (1999). «dbSNP - database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation». *Genome Research.* 9 (8): 677–679. doi:10.1101/gr.9.8.677

Приложение

Приложение 1

Перечень полиморфизмов ассоциированных с риском развития и прогнозом течения рака молочной железы в различных этнических популяциях.

№	SNP	№	SNP	№	SNP	№	SNP
1	rs351855	35	rs1799950	69	rs140068132	103	rs889312
2	rs11203289	36	rs4986850	70	rs4986850	104	rs3817198
3	rs11540652	37	rs22279945	71	rs2227945	105	rs713041
4	rs17879961	38	rs16942	72	rs16942	106	rs757229
5	rs28934577	39	rs1799966	73	rs1799966	107	rs438034
6	rs28934578	40	rs766173	74	rs766173	108	rs12762549
7	rs28934874	41	rs144848	75	rs144848	109	rs11045585
8	rs33927012	42	rs4987117	76	rs4987117	110	rs3892097
9	rs62625308	43	rs1799954	77	rs1799954	111	rs4415084
10	rs56695235	44	rs11571746	78	rs11571746	112	rs13281615
11	rs351855	45	rs11571747	79	rs11571747	113	rs10824792
12	rs117475361	46	rs4987047	80	rs4987047	114	rs4986841
13	rs386545044	47	rs11571833	81	rs11571833	115	rs111367604
14	rs80357064	48	rs1801426	82	rs1801426	116	rs13389423
15	rs80357382	49	rs3218707	83	rs3218707	117	rs139785364
16	rs80357540	50	rs4987945	84	rs4987945	118	rs620861
17	rs80357629	51	rs4986761	85	rs4986761	119	rs16902094
18	rs80357780	52	rs3218695	86	rs3218695	120	rs12922061
19	rs80359062	53	rs1800056	87	rs1800056	121	rs2290203
20	rs121434592	54	rs1800057	88	rs1800057	122	rs616488
21	rs121908984	55	rs3092856	89	rs3092856	123	rs6678914
22	rs121912658	56	rs1800058	90	rs1800058	124	rs17530068
23	rs121917739	57	rs1801673	91	rs1801673	125	rs6001930
24	rs137852571	58	rs1787991	92	rs17879961	126	rs4778137
25	rs137852576	59	rs1042522	93	rs1042522	127	rs3784099
26	rs137852985	60	rs1045485	94	rs1799750	128	rs9934948
27	rs137853011	61	rs1982073	95	rs3918242		
28	rs199476086	62	rs13387042	96	rs3218536		
29	rs397509007	63	rs4973768	97	rs1219648		
30	rs1054135	64	rs6504950	98	rs2981578		
31	rs76171189	65	rs2046210	99	rs2981582		
32	rs796856605	66	rs11249433	100	rs3135718		
33	rs386833395	67	rs999737	101	rs7895676		
34	rs80359550	68	rs3798577	102	rs3803662		

Приложение 2.

Характеристика панели для типирования: РМЖ / группа контроля,
РМЖ благоприятного / неблагоприятного прогноза.

TermoFisher ID	RS ID	VCF	Context	SYMBOL	BIOTYPE	Consequence
C__469857_10	rs12248560	10 94761900 rs12248560 C A,T	AAATTTGATGTTTCTGTTCTCAAAAGCГТАТСТСТГТАГТААГАГАТААТГCGGC			
C__1820227_30	rs7853758	9 84286011 rs7853758 G A	GACAGGCTGAATTCATAAAAGACA(A/G) CAGGCCAGGAAGGCATCAGATTC	SLC28A3	protein coding	synonymous variant
C__1837671_50	rs2740574	7 98784473 rs2740574 C T	TAAATCTATTAAATCGCCTCTC(C/T) TGCCCTGTCTATGTCGGCTCCTC	CYP3A4	protein coding	upstream gene variant
C__2091255_30	rs1800566	16 69711242 rs1800566 G A	TGCCAATGCCTATGTGAGTTGAG(A/G) TTCTAAGACTTGGAAAGCCACAGAAA	NQO1	protein coding	missense variant
C__7586657_20	rs1045642	7 87509329 rs1045642 A G,T	TGTTGGCCCTCTTTTGCTGCCCTCAC(A/G) ATCTCTCTGTGCACACCACCCCGC	ABCB1	protein coding	synonymous variant
C__8234730_1_	rs4646	15 51210647 rs4646 A C	TCTGGTGTGAACAGGAGGAGATGAC(A/C) AATAGCACCTAGCTGGTGACAACC	CYP19A1	protein coding	3 prime UTR variant
C__11484460_40	rs1065852		CGGGCAGTGGCAGGGGGCCCTGGTG(A/G) GTAGCGTGCAGCCAGCGTTGGCGC	CYP2D6	protein coding	missense variant
C__11985548_10	rs55886062	1 97515787 rs55886062 A C,T	CCATCCAGCTTCAAAGCTCTTCGA(A/C) TCATTGATGTGCTGGCTGGAGT	DPYD	protein coding	missense variant
C__25972736_20	rs17863783	2 233693631 rs17863783 G T	ACCACATGCTTTTTCCCAACGAGT(G/T) GCCAACTCTCTGTAATTTTGTG	UGT1A6	protein coding	synonymous variant
C__25986767_70	rs4244285	10 94781859 rs4244285 G A,C	TTCCCACTATCATTTGATATTTCCCA(G) GGAACCCATAACAAATTACTTAAAA	CYP2C19	protein coding	synonymous variant
C__27530948_10	rs67376798	1 97082391 rs67376798 T A	ACCACAGTTGCATACAGATTTCTCA(A/T) CAATCAAGCCACAAGTGCCTAC	DPYD	protein coding	missense variant
C__30633861_20	rs3918290	1 97450058 rs3918290 C G,T	TGTTTTAGATGTTAAATCACACTA(C/T) GTTGCTGGAAAGTCAAGCCTTTAGT	DPYD	protein coding	splice donor variant
C__30634236_20	rs12721655	19 41004377 rs12721655 A G	CACATTGAGGGACTTCGGGATGGGA(A/G) AGCGGAGTGTGGAGGAGCGGATTCA	CYP2B6	protein coding	missense variant
C__11711720C_30	rs2032582	7 87531302 rs2032582 A C,T	TATTAGTTTGACTCACCTTCCCAG(C/A) ACCCTTTAGTTCCTTCTATCTTTC	ABCB1	protein coding	missense variant

C_11711720D_40	rs2032582	7	87531302	rs2032582	A C, T	TATTAGTTTGACTCACCTCCCCAG[C/T] ACCTTCAGTTCCTTCATCTTC	ABCB1	protein coding	missense variant
C_11711720C_30	rs2032582	7	87531302	rs2032582	A C, T	TATTAGTTTGACTCACCTCCCCAG[C/A] ACC TTC TAG TCTTC TATCTTC	ABCB1	protein coding	missense variant
C_11711720D_40	rs2032582	7	87531302	rs2032582	A C, T	TATTAGTTTGACTCACCTCCCCAG[C/T] ACCTTCAGTTCCTTCATCTTC	ABCB1	protein coding	missense variant
C_11214917_10	rs12762549	10	99861014	rs12762549	C G, T	AAAACTTATGGAGTTGATTAACCT[C/G] ACTCCTCAAAATGAAATCCTTGAT			intergenic variant
C_11561768_10	rs4973768	3	27374522	rs4973768	C T	TCACCTAAAAACGAGTTAAATTAC[C/T] TAAACATGATTCACCTTTGCTCTTA	SLC4A7	protein coding	3 prime UTR variant
C_11711242_20	rs4987117	13	32340099	rs4987117	C T	TCTCTAGTAATGATGAATGTAGCA[C/T] GCATTCACATAAGTTTTGCTGAC	BRCA2	protein coding	missense variant
C_12034236_10	rs2046210	6	151627231	rs2046210	G A	CTCACATACATACAGTTCACATAC[A/G] CATCTACCTGAAATAAAGATTACAC			intergenic variant
C_1229885_10	rs6504950	17	54979110	rs6504950	G A	CAACCACAAAGTATTAATGAAC[T/A/G] GTATCTGCC TTTGGTAGACAAACC	STXBP4	protein coding	intron variant
C_1321872_1_	rs438034	1	214657274	rs438034	A G, T	ATCCAGTGGAAATGGGAGAAATGGT[A/G] GAGGACCAACACCTGCTACCCCCAGA	CENPF	protein coding	missense variant
C_1332212_10	rs620861	8	127323428	rs620861	G A	GATACACTAGCAGCTTACATCTGA[A/G] CCTGGA AAA GCCACAGGCATTC AAC	CASC8	IncrNA	intron variant, non coding transcript variant
C_13322950_20	rs13281615	8	1279483372	rs13281615	A G	GTAACATGAATCTCATCAAAAGAA[A/G] GCAACGCGAGATA TCTGAGTAGG	CASC8	IncrNA	intron variant, non coding transcript variant
C_150613255_10	rs111367604	2	214728927	rs111367604	C A, G, T	AGGATCTGGCCCCACCTGCGAGT[C/G] GAGCTTAATAAGTTGTCCTTTGGA	BARD1	protein coding	missense variant
C_15851361_20	rs2229774	12	53211761	rs2229774	G A	GGCATTGGGGTGGGGAACCCAGGCTGC[A/G] AGGAGTCATCTCAACATTTCCAGG	RARG	protein coding	missense variant
C_16170271_20	rs2227945	17	43092113	rs2227945	T C, G	TCAGAACAAACCTGAGATGCATGAC[C/T] ACTTCCCATAGGCTGTTCTTAAGTTA	BRCA1	protein coding	missense variant
C_162861622_10	rs121434592	14	104780214	rs121434592	C T	CGTGCCGCCAGGCTTGATGACTT[C] CCCTACAGCGTGGGGTGGTGAGA	AKT1	protein coding	missense variant, splice region variant
C_168044053_10	rs139785364	2	214728759	rs139785364	G A	GGAGCCTTCCAGACTTTGGCCGTC[C/A/G] AACCTCTCTGGGTGATAATTACAC	BARD1	protein coding	missense variant

C_175675560_10	rs11203289	1	17054012	rs11203289	G A C	CGCCTCAGGAGGAGGGGACCACCC[G/C] CCGCATCTTGGCTCTCGAGCTCAG	SDHB	protein coding	missense variant
C_22271871_10	rs12210538	6	110438805	rs12210538	A G	GACTGTTCTCCTCCGACCCCTTGCC[A/G] TGGCGATGCACACAAGGTGTAGGC	SLC22A16	protein coding	missense variant
C_2256675_10	rs714368	6	110456925	rs714368	T C	ATTGCTGGGGCTGCACAGATG[A/C/T] GAGGGTGACTCCCATGAACACAGA	SLC22A16	protein coding	missense variant
C_2283286_20	rs1800056	11	108267276	rs1800056	T C	GGAGGTCAGTCCATGAATG[A/C/T] TTAACGATTACCCTGATAGTAGTGT	ATM	protein coding	missense variant
C_2287889_20	rs16942	17	43091983	rs16942	T A C	TCTAGGACTCTGCTAAGCTCTCCT[C/T] TCTGGACGCTTTTGTAAAAACAGC	BRCA1	protein coding	missense variant
C_2403545_10	rs1042522	17	7676154	rs1042522	G C T	AGGAGCTGCTGGTGGAGGGGCCACG[C/G] GGGAGACGCTCTGGCATCTGGG	TP53	protein coding	missense variant
C_25614163_10	rs34945627	18	62369265	rs34945627	C T	CTGGGACGATGTCGACAGGCTGG[C/T] GGAACCTCTGGGAGGACTGTGA	TNFRSF11A	protein coding	missense variant
C_2561693_20	rs713041	19	1106616	rs713041	T A C	CCGCCGAGCCCTGCCACGCCCT[C/T] GGAGCCTTCCACCGCACTCATGAC	GPX4	non stop decay	missense variant
C_25621992_20	rs8133052	21	36135203	rs8133052	G A C	GCTCCCGCTCAGCCATGTCGTCCT[A/G] CAGCCGCTGGCCCTGGTGACCCGG	CBR3	protein coding	missense variant
C_25968567_10	rs3803662	16	52552429	rs3803662	A G	GTCACACAGTTTTATTCTTCGGCTAAG[A/G] GACAGCTATAGAGGCATTAAGGAGA	TOX3	protein coding	upstream gene variant
C_25985814_10	rs33927012	1	17027802	rs33927012	A G	AGATACCTGGCTTGGCTTCCCTGAG[A/G] TTCATCCTTCTTCCAATAAGGC	SDHB	protein coding	missense variant
C_26083318_10	rs4415084	5	44662413	rs4415084	C T	TGTTGATTCCTGATGACTTGAGCA[C/T] CCAAAGGAGTGATACATACAGCACT	LINC02224	lncRNA	upstream gene variant
C_2615208_20	rs1799966	17	43071077	rs1799966	T A C	TCAGTAGTATGAGCAGCAGCTGGAC[C/T] CTGGCGAGATTCGCAACTTTCAAAT	BRCA1	protein coding	missense variant
C_26813434_40	rs10824792	10	52766446	rs10824792	C T	AGTGGAGGAAAAATGGCTTTCCTA[C/T] ATAGTGTCTCAAGTGGATATCT	MBL2	protein coding	3 prime UTR variant
C_27330694_20	rs11571747	13	32371035	rs11571747	A C	GAAAGGAGCAGCAAAAATGTGG[A/C] GGCCCAACAAAAGAGACTAGAAGCC	BRCA2	protein coding	missense variant
C_27481679_10	rs3784099	14	68283210	rs3784099	G A	GTACACATGAATAGAAGCACCACA[A/G] GTAATAAAACACCTAAAAAGGTCA	RAD51B	lncRNA	intron variant,non coding transcript variant
C_27493923_10	rs3817198	11	1887776	rs3817198	T C	CCTGATACCAGATTCAAACCTC[C/T] GCTCATTTCCACTAGAGTCAGCCGG	LSP1	protein coding	intron variant

C_27531243_10	rs137852576	X	67686067	rs137852576	G A	GATTGCATTTATGATAAATCCGAA(A/G) GAAAATTTGCCAATCTTGTGCTTT	AR	protein coding	missense variant
C_27537307_30	rs11571833	13	32398489	rs11571833	A T	GAATTCCTCAGAGTACCTCCATTT(A/T) AAAAATTCATGAAATTTCTCTTTT	BRCA2	protein coding	stop gained
C_27859588_20	rs80359062	13	32363367	rs80359062	C A G, T	CAAAAGTGGCCATTATTGAACCTA(C/G) AGATGGGTGGTATGCTGTTAAGGCC	BRCA2	protein coding	missense variant
C_27860715_10	rs3218536	7	152648922	rs3218536	C G, T	TTGTGCTGTTGCAAAAAGAACCCAGG(C/T) GATAGTCATTTACAAGCTTCTTAA	XRCC2	protein coding	missense variant
C_27861244_10	rs80357382	17	43106457	rs80357382	T C	TAGCATCATTACCAAAATATATACC(T/C) TTTGGTTATATCATTCTTACATAAA	BRCA1	protein coding	missense variant
C_27861263_20	rs11571746	13	32370971	rs11571746	T C	ATTATTACAGTGGATGGAGAGACA(C/T) CATCTGGATTATACATAATTCGGAA	BRCA2	protein coding	missense variant
C_27864089_10	rs28934577	17	7674193	rs28934577	A C, G, T	AGTGGCTCCTGACCTGGAGTCTTCC(A/T) GTGTGATGATGGTGAAGTGGCCCT	TP53	protein coding	missense variant
C_2823742_10	rs3798577	6	152098995	rs3798577	T C	CCTGGGCATGGAGCTGAACAGTAC(C/T) TGTGCAAGGATTTGTGGCTACTAG	ESR1	protein coding	3 prime UTR variant
C_2917302_10	rs2981582	10	121582803	rs2981582	A G	CAGCAGGCACCAGGTGGACTCTC(A/G) CAACACGTTCAATTAAGTGGCGATG	FGFR2	protein coding	intron variant
C_2917314_20	rs12198648	10	121586676	rs12198648	A G, T	AGCACGCTATTTTACTTGCACAC(A/G) CTCTCAAGATGGCCATGGCTTGT	FGFR2	protein coding	intron variant
C_2917323_10	rs2981578	10	121580797	rs2981578	C A, T	TAACTTTCTTCCCTCCAAAC(C/T) GCATATTTGCATAGAGGTTAAAAGCT	FGFR2	protein coding	intron variant
C_29295044_10	rs6678914	1	202218048	rs6678914	G A	ATAGTAGTATTCAAGTCACTCTG(A/G) TAAGAAGTGCATCATAAAGTGGGG	LGR6	protein coding	intron variant
C_29723072_10	rs9934948	16	73405456	rs9934948	C T	TGGATTTTATATAGCATGCTC(T/C) TATCTGTATAAGCAAGAAGACATC	LINC01568	lncRNA	downstream gene variant
C_2999698_1_	rs2290203	15	90968837	rs2290203	G A	GGAGGTCAAGGTTTTCTGTTAAAC(A/G) TGATTTAAACCTGTGCCTGACTTTA	PRC1	protein coding	intron variant
C_30037744_20	rs4987047	13	32378392	rs4987047	A T	GTTGAATGATAAGAAACAAGCTCAG(A/T) TCCAGTTGGAATATTAGGAAGGCCAT	BRCA2	protein coding	missense variant
C_30179258_20	rs6001930	22	40480230	rs6001930	T C	CTGAATGTATAGCCTGAATCTTCA(C/T) CACCTCTCTTTTCTCATAAACACA	MRTFA	protein coding	intron variant
hCV30585831	hCV30585831								

C_30765300_10	rs12922061	16	52601088	rs12922061	C T	TCACTCAGCACATGAGTATAGT[C/T] CATATACATCTCTCTATCTCT	CASC16	lncRNA	intron variant, non coding transcript variant
C_30767926_10	rs13389423	2	214728827	rs13389423	G A	ATACTGTGCAGAAAGCGCTGATCA[A/G] AATCGGCTCGCATGTGTCCGAC	BAR1	protein coding	missense variant
C_31106434_10	rs11045585	12	20892760	rs11045585	A G	TAGTAATCTGAAGATTAAAGAA[A/G] TACTGACAGGAAATGGACTAGTA	SLCO1B3	protein coding	intron variant
C_31617470_30	rs11249433	1	121538815	rs11249433	A C G	GGAGAACAACAAGAACTCCAAA[A/G] TAAACCCAGCCCTGCTTCTCTG	EMBP1	transcribed unprocessed pseudogene	intron variant, non coding transcript variant
C_3166614_10	rs351855	5	177098242	rs351855	G A	CTTGCTGTGCTCCTGCTGGCC[A/G] GGCTGTATCAGGCGAGGGCTCCA	FGFR4	protein coding	missense variant
C_32048042_10	rs13387042	2	217041109	rs13387042	A G	CCAGAACAAGAAAGGCAATGGA[A/G] GCTACAGAACAAGGATTCTCTG			intergenic_variant
C_3219460_20	rs1799983	7	15099023	rs1799983	T A G	CCCTGCTGCTGACGCCCCAGATG[A/G] CCCCAGAACTCTTCTCTTGCCCC	NOS3	protein coding	missense variant
C_32333688_20	rs3218707	11	108244000	rs3218707	G C	GCTCTATCTGAAACCTTCCACAAGAT[C/G] TTCATAGATTTTAGTGGCTAGAAT	ATM	protein coding	missense variant
C_32333711_20	rs3218695	11	108259051	rs3218695	C A T	TGTTAACATCAAAGCTTAATGAATGA[A/C] AATGCAGATTTGTAAAAGTTTAG	ATM	protein coding	missense variant
C_32341918_10	rs121912658	17	7676011	rs121912658	T A C G	CAACTGACCGTGCAGATCAGACAT[T/A] GGCTGTCCAGAATGCAAGAAGCCC	TP53	protein coding	missense variant
C_32715609_10	rs137852985	17	61808488	rs137852985	C T	TCAGGTTTTCCGATCAGAAATTC[T/C] ATGCATCTCATTTCTGTGAAAT	BRIP1	protein coding	missense variant
C_33182486_10	rs17530068	6	81483392	rs17530068	T C	TATACCAGTGTGAAAAGTAACT[C/T] ATGGGCTTAAACAATAATCTCTAAC			intergenic_variant
C_33280738_10	rs16902094	8	127308101	rs16902094	A G	CGTTAAATATGCTACTGGTGAAT[A/G] AGTCCATTTGGGTTATTTGGAAAT	CASC8	lncRNA	intron variant, non coding transcript variant
C_33510335_10	rs11540652	17	7674220	rs11540652	C A G T	TGTGATGATGTGAGGATGGCCCT[C/T] GGTTCAATGCCCCATGCGAATC	TP53	protein coding	missense variant
C_33548791_10	rs121917739	15	40718818	rs121917739	G A	TGTTCTATAGCTTCCCATGACC[A/G] GGGTGGAGTGAAGAAAGGCCATG	RAD51	protein coding	missense variant
C_34306823_20	rs17879961	22	28725099	rs17879961	A C G	GCCACTGTGATCTTCTATGTGCA[G/A] TGTAAGATTTTTAGACCCTTC	CHEK2	protein coding	missense variant
C_450303_10	rs4778137					TAAATATGTATAAATACATACAT[C/G] AACAGAGCCCCAAAAGACACCCCT	OCA2	protein coding	intron variant

C_45273748_10	rs4986761	11	108254034	rs4986761	T C	AGAACGCTTCGAATAATTACTCA(C/T) CTGAGGTGAGATTTTTTAAAAAAG	ATM	protein coding	missense variant
C_45273750_10	rs1800057	11	108272729	rs1800057	C A G	ACAGTTCTTTCCCGTAGGCTGATC(C/G) TTATCAAAATGGGCCATTTCTTAAT	ATM	protein coding	missense variant
C_45273751_10	rs3092856	11	108289005	rs3092856	C T	TTGGATCTGCTCCCTAAATCCACCT(C/T) AITTTCCATCGCATGTGATTAAGC	ATM	protein coding	missense variant
C_45273752_10	rs1800058	11	108289623	rs1800058	C T	CTAGGATTCCTATCAGAAAATCTT(C/T) TTGCCATATGTGAGCAAGCAGCTGA	ATM	protein coding	missense variant
C_7530120_20	rs1799950	17	43094464	rs1799950	T C	AGGATCTGAGCATGGCAGTTT(C/T) GCTTATTCATCTTTCTCTCACA	BRCA1	protein coding	missense variant
C_7605556_20	rs1801426	13	32398747	rs1801426	A G	ATGTGAAAAATAGCAGGACAC(A/G) TTACAAGTAAAAATATATCAAGC	BRCA2	protein coding	missense variant
C_7605660_20	rs1799954	13	32340455	rs1799954	C A T	CACAAAGAAAATACTGCTATA(C/T) GTACTCCAGAACAATTATATCCA	BRCA2	protein coding	missense variant
C_807154_20	rs144848	13	32332592	rs144848	A C	TGATCCATTAGATTCAAATGTAGCA(A/C) ATCAGAAGCCCTTTGAGAGTGGGAAG	BRCA2	protein coding	missense variant
C_807155_10	rs766173	13	32332343	rs766173	A C G	AGCCACA1TTGGAAGTCAATGCC(A/C) ATGTCCTAGAAGATGAAGTATATGA	BRCA2	protein coding	missense variant
C_8774861_1_	rs1143664	6	3010156	rs1143664	C T	AGTGTCTGATTTGTATGCCATGAAC(C/T) TTGAGCCGAGGGCCACAGACAAAAG	NQO2	protein coding	missense variant
C_8823877_20	rs1045485	2	201284866	rs1045485	G A C T	GCTTCATTTTGAGATCAAGCCCCAC(C/G) ATGACTGCACGTAGAGCAAACTA	CASP8	protein coding	missense variant
C_8862199_10	rs616488	1	10506158	rs616488	A G	GGCAGTCTCAGCCAGTCTCTCCG(A/G) CACTCACTGTACCCCGAGGCTAG	PEX14	protein coding	intron variant
C_8886795_10	rs889312	5	56736057	rs889312	C A	CTGAGATGCCCTGCTGGAGAAAG(A/C) ATGTGCAAAATTAAGAGACTACAAAT		promoter_ lanking_ region	regulatory region variant
C_8927810_30	rs1054135	8	81478525	rs1054135	C T	TCAGTAATGGTACATACTGTAT(C/T) TCCTACTAGGAAATCCATAGATA	FABP4	protein coding	3 prime UTR variant
C_9619413_10	rs1787991			rs1787991		GAAAGATGAAAGGAAAAGAGGCC(A/G/T) CAACAATCCATAITTAAGTACAAA	FECH	protein coding	intron variant
rs121908984	rs121908984			rs121908984			SDHD	protein_ coding	missense variant
C_22272997_10	rs1800470	19	41353016	rs1800470	G A C	TAGCCACAGGCGGTAGCAGCAG(A/G) GCAGAGCCGCGAGCCGGAGGCCG	TGFB1	protein coding	missense variant

rs199476086	rs199476086											
C_16170298_10	rs2227924	11	108251865	rs2227924	C G	TGCAGTACGCTGTTTGACTTTGGCA(C/G) TGACCACAGTATAGTTCAGGAAC	BMPR1A	protein_ coding	missense variant			
rs2228455	rs2228455						ATM	protein coding	missense variant			
rs28934578	rs28934578						BAR1	protein coding	missense variant			
rs28934874	rs28934874						TP53	protein_ coding	missense variant			
rs3135718	rs3135718						TP53	protein_ coding	missense variant			
C_27102431_D0	rs3892097					AGACCGTTGGGGGAAAGGGCGT(C/T) TGGGGGTGGGAGATCGGGTAAAGGG	FGFR2	protein coding	intron variant			
rs3918242	rs3918242						CYP2D6	protein coding	splice acceptor variant			
C_153130122_20	rs80357540	17	43092786	rs80357540	AGA A	ACTGTCTGTACAGGCTTGATATTA[GA-] CTCAATCTTTCCCTTGATTTCTTCC	MMP9	protein coding	upstream gene variant			
rs4986850	rs4986850						BRCA1	protein coding	intron variant			
C_2287955_20	rs62625308	17	43091924	rs62625308	G A C	GACTCTAA1TTCTTGGCCCTTCTC(G/C) GTAACCCCTGAGCCAAATGTGTATGG	BRCA1	protein coding	missense variant			
rs757229	rs757229						GPX4	protein coding	upstream gene variant			
rs7895676	rs7895676						FGFR2	protein coding	intron variant			
rs80357914	rs80357914						BRCA1	protein_ coding	frameshift variant			
C_27861242_10	rs80357064	17	43106478	rs80357064	A C G	TACCTTTGGTTATATCATTTCTTAC(A/G) TAAAGGACACTGTGAAGCCCTTC	BRCA1	protein coding	missense variant			
C_153130122_20	rs80357540	17	43092786	rs80357540	AGA A	ACTGTCTGTACAGGCTTGATATTA[GA-] CTCAATCTTTCCCTTGATTTCTTCC	BRCA1	protein coding	intron variant			
rs80357629	rs80357629						BRCA1	protein_ coding	stop gained,frameshift variant			

C_153130200_20	rs80357780	17 43093234 rs80357780 CTC C	CCAGGTACCAATGAAATACTGCTACT/-] CTCTACAGATCTTTCAGTTTGCAA	BRCA1	protein coding	intron variant
C_164414391_20	rs80357906		GGGAGCTTTACCTTTCTGTCTGCGG/-G] ATTCTCTGCTCGCTTTGGACCTTG	BRCA1	protein coding	frameshift variant
C_154785160_20	rs80359550	13 32340300 rs80359550 GT G	CTTGCGGATTTTAGCACAGCAAAT/-] GGAAAAATCTGTCCAGGTATCAGATG	BRCA2	protein coding	frameshift variant

Приложение 3
Частота встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в различных этнических популяциях.

Rs	Alleles	Ancestral	MAF	Highest pop MAF	Global	African	Ad Mixed American	European	East Asian	South Asian
rs12248560	C/A/T	C	0.15 (T)	0.27	0.85					
rs7853758	G/A	G	0.20 (A)	0.38	0.8	0.3396	0.2334	0.1372	0.1558	0.1115
rs2740574	C/T	C	0.23 (C)	0.36	0.77	0.2345	0.8948	0.9722	0.996	0.9601
rs1800566	G/A	G	0.29 (A)	0.50	0.71	0.1755	0.3229	0.2107	0.4187	0.3579
rs1045642	A/G/T	G	0.40 (A)	0.50	0.6	0.8502	0.572	0.4821	0.6022	0.4254
rs4646	A/C	C	0.34 (A)	0.49	0.66	0.7156	0.5274	0.7097	0.7034	0.6053
rs1065852					0.76	0.1127	0.1484	0.2018	0.5714	0.1646
rs55886062	A/C/T	A	< 0.01 (C)	0.01	1	0	0	0.001	0	0
rs17863783	G/T	G	0.07 (T)	0.18	0.93	0.1293	0.0807	0.0229	0.0278	0.0491
rs4244285	G/A/C	G	0.22 (A)	0.41	0.78	0.1702	0.1052	0.1451	0.3125	0.3579
rs67376798	T/A	T	< 0.01 (A)	0.02	1	0.0008	0.0029	0.007	0	0.001
rs3918290	C/G/T	C	< 0.01 (T)	0.02	1	0.0008	0.0014	0.005	0	0.0082
rs12721655	A/G	A	< 0.01 (G)	0.01	1	0.0015	0	0.001	0	0.001
rs2032582	A/C/T	C	0.33 (A)	0.47		0.9796	0.572	0.5726	0.4683	0.3579
rs2032582	A/C/T	C	0.33 (A)	0.47		0.9796	0.572	0.5726	0.4683	0.3579
rs2032582	A/C/T	C	0.33 (A)	0.47		0.9796	0.572	0.5726	0.4683	0.3579
rs2032582	A/C/T	C	0.33 (A)	0.47		0.9796	0.572	0.5726	0.4683	0.3579
rs12762549	C/G/T	G	0.48 (G)	0.50	0.52	0.3971	0.4352	0.493	0.5635	0.5276
rs4973768	C/T	T	0.38 (T)	0.49	0.62	0.3169	0.5259	0.4811	0.1845	0.4387
rs4987117	C/T	C	0.01 (T)	0.05	0.99	0.0008	0.0187	0.0249	0	0.0041
rs2046210	G/A	A	0.41 (A)	0.44	0.59	0.6626	0.2723	0.3211	0.3621	0.318

rs6504950	G/A	A	0.23 (A)	0.50	0.77	0.3585	0.1772	0.2694	0.1012	0.1881
rs438034	A/G/T	A	0.38 (A)	0.49	0.62	0.354	0.6383	0.5606	0.8879	0.7434
rs620861	G/A	G	0.40 (A)	0.48	0.6	0.3404	0.3228	0.3618	0.4504	0.5276
rs13281615	A/G	A	0.49 (G)	0.50	0.51	0.4592	0.5663	0.4433	0.5139	0.5072
rs111367604	C/A/G/T	C	< 0.01	< 0.01						
rs2229774	G/A	G	0.09 (A)	0.35	0.91	0.0991	0.0418	0.0636	0.004	0.2157
rs2227945	T/C/G	T	0.01 (C)	0.09	0.99	0.0356	0.0029	0.001	0	0
rs121434592	C/T	C		< 0.01						
rs139785364	G/A	G		< 0.01						
rs11203289	G/A/C	G	0.01 (C)	0.08	0.99	0.0492	0.0014	0.001	0	0
rs12210538	A/G	A	0.09 (G)	0.29	0.91	0.0121	0.1527	0.2445	0	0.092
rs714368	T/C	T	0.31 (C)	0.49	0.69	0.3888	0.2406	0.2207	0.4097	0.2618
rs1800056	T/C	T	< 0.01 (C)	0.03	1	0	0.0086	0.0169	0	0
rs16942	T/A/C	C	0.35 (C)	0.50	0.65	0.2179	0.3746	0.3549	0.371	0.498
rs1042522	G/C/T	G	0.46 (G)	0.50	0.54	0.3313	0.683	0.7147	0.5863	0.5082
rs34945627	C/T	C	< 0.01 (T)	0.02	1	0.0121	0.0029	0.001	0	0
rs713041	T/A/C	C	0.40 (T)	0.50	0.6	0.6815	0.6571	0.5507	0.5387	0.5583
rs8133052	G/A/C	G	0.37 (A)	0.50	0.63	0.2451	0.4856	0.4523	0.4335	0.2904
rs3803662	A/G	G	0.44 (A)	0.50	0.56	0.4327	0.6095	0.7087	0.381	0.727
rs33927012	A/G	A	0.01 (G)	0.04	0.99	0.0015	0.0058	0.0169	0	0.0245
rs4415084	C/T	T	0.46 (C)	0.50	0.54	0.6498	0.5576	0.4085	0.5466	0.4847
rs1799966	T/A/C	T	0.36 (C)	0.50	0.64	0.2254	0.3746	0.3598	0.372	0.498
rs10824792	C/T	C	0.45 (T)	0.50	0.55	0.1316	0.5965	0.5825	0.5704	0.5256
rs11571747	A/C	A	< 0.01 (C)	0.01	1	0	0	0.001	0	0
rs3784099	G/A	A	0.40 (A)	0.41	0.6	0.8563	0.2795	0.3439	0.1002	0.2188
rs3817198	T/C	T	0.22 (C)	0.46	0.78	0.1369	0.1816	0.3141	0.1032	0.3599

rs121912658	T/A/C/G	T																		
rs137852985	C/T	C																		
rs175300068	T/C	T	0.29	0.82	0.0363	0.2392	0.2346	0.247	0.184											
rs16902094	A/G	G	0.32	0.83	0.1142	0.1643	0.1571	0.25	0.1708											
rs11540652	C/A/G/T	C	< 0.01																	
rs121917739	G/A	G	0.02	1	0.003	0	0	0	0											
rs17879961	A/C/G	A	0.03	1	0	0	0.005	0	0											
rs4778137		G		0.56	0.6634	0.4669	0.3111	0.8323	0.4499											
rs4986761	T/C	T	0.02	1	0	0.101	0.0129	0	0.002											
rs1800057	C/A/G	C	0.04	0.99	0.0008	0.0173	0.0308	0	0.002											
rs3092856	C/T	C	0.11	0.97	0.0688	0.0058	0	0.0149	0.0511											
rs1800058	C/T	C	0.04	0.99	0	0.0115	0.0149	0	0.0062											
rs1799950	T/C	T	0.11	0.98	0.003	0.0461	0.0596	0	0.0133											
rs1801426	A/G	A	0.04	0.96	0.1188	0.0605	0.003	0.0208	0.002											
rs1799954	C/A/T	C	< 0.01	1	0	0.0058	0.003	0	0											
rs144848	A/C	A	0.40	0.75	0.084	0.2997	0.2952	0.2847	0.3538											
rs766173	A/C/G	A	0.17	0.93	0.0325	0.0922	0.0348	0.0962	0.1329											
rs1143684	C/T	T	0.37	0.8	0.9849	0.768	0.7893	0.6558	0.7198											
rs1045485	G/A/C/T	G	0.15	0.95	0.0499	0.0764	0.1203	0.001	0.0235											
rs616488	A/G	A	0.50	0.73	0.0862	0.4957	0.326	0.3175	0.2423											
rs889312	C/A	A	0.50	0.61	0.6626	0.5893	0.7167	0.4653	0.6084											
rs1054135	C/T	C	0.35	0.72	0.2837	0.2161	0.0885	0.6766	0.1319											
rs1787991	G/T	G																		
rs121908984																				
rs1800470	G/A/C	G	0.49	0.55	0.5862	0.4942	0.6183	0.4454	0.5542											
rs199476086																				
rs2227924	C/G	C	0.11	0.98	0.0658	0.0058	0.001	0	0											

rs2228455																					
rs28934578																					
rs28934874																					
rs3135718									0.3722	0.5677	0.5696	0.6042	0.6125								
rs3892097					0.91			0.0605	0.1297	0.1859	0.002	0.1094									
rs3918242								0.1172	0.0749	0.173	0.1567	0.2434									
rs80357540	AGA/A	A						0.0113	0.0576	0.0835	0	0.0297									
rs4986850																					
rs62625308	G/A/C	G					< 0.01														
rs757229								0.618	0.6196	0.5	0.5188	0.5644									
rs7895676								0.0817	0.4928	0.4672	0.4276	0.4959									
rs80357914																					
rs80357064	A/C/G	A					< 0.01														
rs80357540	AGA/A	A																			
rs80357629																					
rs80357780	CTCTCT/ CTCT	C																			
rs80357906																					
rs80359550	T/-	T																			

Приложение 4
Результаты генотипирования полиморфизмов в контрольной и исследуемой группах

RS	GROUP	Typed.p	Miss.p	Minor	MAF	A1	A2	A1.p	A2.p	Hom1	Het	Hom2	Hom1.p	Het.p	Hom2.p	HWE.p
rs12248560	Control	0.589	0.411	T	0.109	C	T	0.891	0.109	C/C	C/T	T/T	0.785	0.211	0.003	0.18187
rs7853768	Control	0.95	0.05	A	0.118	G	A	0.882	0.118	G/G	A/G	A/A	0.781	0.202	0.018	0.55494
rs2740574	Control	0.866	0.134	C	0.013	T	C	0.987	0.013	T/T	C/T	C/C	0.974	0.026	0	0.127406
rs1000566	Control	0.954	0.046	A	0.399	A	G	0.399	0.601	G/G	A/G	A/A	0.376	0.45	0.173	0.190997
rs1045642	Control	0.937	0.063	A	0.452	G	A	0.548	0.452	G/G	A/G	A/A	0.296	0.504	0.2	0.750136
rs4846	Control	0.954	0.046	A	0.375	C	A	0.625	0.375	C/C	A/C	A/A	0.39	0.47	0.14	0.970877
rs1065852	Control	0.816	0.184	A	0.344	G	A	0.656	0.344	G/G	A/G	A/A	0.547	0.219	0.235	0
rs55886062	Control	0.957	0.043	C	0.176	A	C	0.824	0.176	A/A	A/C		0.649	0.351		0.000002
rs17863783	Control	0.952	0.048	T	0.05	G	T	0.95	0.05	G/G	G/T	T/T	0.906	0.088	0.006	0.240908
rs4244285	Control	0.775	0.225	A	0.191	G	A	0.809	0.191	G/G	A/G	A/A	0.652	0.314	0.034	0.813669
rs67376798	Control	0.916	0.084	A	0.044	T	A	0.956	0.044	T/T	A/T	A/A	0.919	0.075	0.006	0.08704
rs3918290	Control	0.937	0.063	T	0.179	C	T	0.821	0.179	C/C	C/T	T/T	0.647	0.349	0.004	0.000034
rs12721655	Control	0.875	0.125	G	0.185	A	G	0.815	0.185	A/A	A/G		0.631	0.369		0.000002
rs2032582	Control	0.757	0.243	A	0.467	C	A	0.533	0.467	C/C	C/A	A/A	0.305	0.457	0.238	0.114386
rs2032582.1	Control	0.809	0.191	T	0.222	C	T	0.778	0.222	C/C	C/T	T/T	0.651	0.255	0.094	0
rs12762549	Control	0.831	0.169	C	0.482	C	G	0.482	0.518	G/G	C/G	C/C	0.268	0.499	0.233	0.95528

rs4973768	Control	0.857	0.143	T	0.394	C	T	0.606	0.394	C/C	C/T	T/T	0.336	0.54	0.124	0.006017
rs4987117	Control	0.859	0.141	T	0.186	C	T	0.814	0.186	C/C	C/T		0.628	0.372		0.000002
rs2046210	Control	0.801	0.199	A	0.316	G	A	0.684	0.316	G/G	A/G	A/A	0.476	0.418	0.107	0.547564
rs6504950	Control	0.922	0.078	A	0.128	G	A	0.872	0.128	G/G	A/G	A/A	0.76	0.224	0.016	0.893952
rs438034	Control	0.941	0.059	A	0.238	G	A	0.762	0.238	G/G	A/G	A/A	0.593	0.338	0.069	0.148562
rs620861	Control	0.809	0.191	A	0.466	G	A	0.534	0.466	G/G	A/G	A/A	0.343	0.384	0.274	0.000003
rs13281615	Control	0.914	0.086	G	0.448	A	G	0.552	0.448	A/A	A/G	G/G	0.291	0.522	0.187	0.239934
rs111367604	Control	0.954	0.046	C	1	C		1		C/C			1			1
rs2229774	Control	0.931	0.069	A	0.18	G	A	0.82	0.18	G/G	A/G	A/A	0.643	0.355	0.002	0.000008
rs2227945	Control	0.905	0.095	C	0.02	T	C	0.98	0.02	T/T	C/T	C/C	0.965	0.031	0.004	0.001693
rs121434592	Control	0.823	0.177	T	0.176	C	T	0.824	0.176	C/C	T/C	T/T	0.666	0.316	0.018	0.082176
rs139785364	Control	0.866	0.134	A	0.028	G	A	0.972	0.028	G/G	A/G	A/A	0.951	0.043	0.006	0.000237
rs11203289	Control	0.914	0.086	C	0.178	G	C	0.822	0.178	G/G	G/C		0.644	0.356		0.000003
rs12210538	Control	0.948	0.052	G	0.079	A	G	0.921	0.079	A/A	A/G	G/G	0.849	0.143	0.008	0.840468
rs714388	Control	0.937	0.063	C	0.357	C	T	0.357	0.643	T/T	C/T	C/C	0.397	0.492	0.111	0.12528
rs1800056	Control	0.922	0.078	C	0.031	T	C	0.969	0.031	T/T	C/T	C/C	0.94	0.058	0.002	0.920733
rs16942	Control	0.805	0.195	C	0.308	T	C	0.692	0.308	T/T	C/T	C/C	0.388	0.607	0.005	0
rs1042522	Control	0.9	0.1	G	0.301	C	G	0.699	0.301	C/C	C/G	G/G	0.471	0.457	0.072	0.071166
rs34945627	Control	0.868	0.132	T	0.182	C	T	0.818	0.182	C/C	C/T	T/T	0.638	0.36	0.002	0.000013

rs713041	Control	0.928	0.072	T	0.39	C	T	0.61	0.39	C/C	C/T	T/T	0.401	0.419	0.18	0.009358
rs8133052	Control	0.831	0.169	G	0.474	G	A	0.474	0.526	A/A	A/G	G/G	0.268	0.515	0.217	0.547238
rs3803662	Control	0.907	0.093	A	0.483	A	G	0.483	0.517	G/G	A/G	A/A	0.264	0.506	0.23	0.816634
rs33927012	Control	0.942	0.058	G	0.002	A	G	0.998	0.002	A/A	A/G		0.996	0.004	0	0
rs4415084	Control	0.914	0.086	C	0.473	C	T	0.473	0.527	T/T	C/T	C/C	0.161	0.734	0.106	0
rs1799966	Control	0.89	0.11	C	0.3	T	C	0.7	0.3	T/T	C/T	C/C	0.484	0.432	0.084	0.571597
rs10824792	Control	0.948	0.052	C	0.316	C	T	0.316	0.684	T/T	C/T	C/C	0.469	0.431	0.1	0.959088
rs11571747	Control	0.954	0.046	C	0.175	A	C	0.825	0.175	A/A	A/C		0.649	0.351		0.000003
rs3784099	Control	0.931	0.069	A	0.225	A	G	0.225	0.775	G/G	A/G	A/A	0.595	0.361	0.044	0.464395
rs3817198	Control	0.948	0.052	C	0.212	T	C	0.788	0.212	T/T	C/T	C/C	0.627	0.322	0.051	0.471309
rs137852576	Control	0.717	0.283	A	0.317	G	A	0.683	0.317	G/G	A/G	A/A	0.368	0.63	0.003	0
rs11571833	Control	0.81	0.19	T	0.203	A	T	0.797	0.203	A/A	A/T	T/T	0.596	0.401	0.002	0.000001
rs80359062	Control	0.916	0.084	G	0.178	C	G	0.822	0.178	C/C	C/G		0.643	0.357		0.000003
rs3218536	Control	0.877	0.123	T	0.208	C	T	0.792	0.208	C/C	C/T		0.585	0.415	0	0
rs80357382	Control	0.757	0.243	C	0.21	T	C	0.79	0.21	T/T	T/C	C/C	0.59	0.4	0.01	0.000052
rs11571746	Control	0.823	0.177	C	0.052	T	C	0.948	0.052	T/T	C/T	C/C	0.905	0.086	0.009	0.024412
rs28934577	Control	0.81	0.19	T	0.189	A	T	0.811	0.189	A/A	A/T	T/T	0.624	0.374	0.002	0.000009
rs3798577	Control	0.944	0.056	C	0.406	C	T	0.406	0.594	T/T	C/T	C/C	0.362	0.465	0.173	0.451937
rs2981582	Control	0.875	0.125	A	0.308	G	A	0.692	0.308	G/G	A/G	A/A	0.503	0.378	0.119	0.017701

rs1219648	Control	0.868	0.132	G	0.343	A	G	0.657	0.343	A/A	A/G	G/G	0.424	0.467	0.109	0.480625
rs2981578	Control	0.874	0.126	T	0.399	T	C	0.399	0.601	C/C	C/T	T/T	0.44	0.321	0.238	0
rs6678914	Control	0.941	0.059	A	0.214	A	G	0.214	0.786	G/G	A/G	A/A	0.609	0.354	0.038	0.30943
rs934948	Control	0.877	0.123	T	0.371	C	T	0.629	0.371	C/C	C/T	T/T	0.388	0.483	0.129	0.489566
rs2290203	Control	0.907	0.093	A	0.461	A	G	0.461	0.539	G/G	A/G	A/A	0.279	0.52	0.201	0.328343
rs4987047	Control	0.84	0.16	T	0.021	A	T	0.979	0.021	A/A	A/T		0.958	0.042		0.501151
rs6001930	Control	0.857	0.143	C	0.347	C	T	0.347	0.653	T/T	C/T	C/C	0.416	0.473	0.111	0.394083
hCV30585831	Control	0.942	0.058	T	0.008	A	T	0.992	0.008	A/A	A/T		0.984	0.016		0.008252
rs12922061	Control	0.944	0.056	T	0.23	C	T	0.77	0.23	C/C	C/T	T/T	0.591	0.358	0.051	0.890774
rs13389423	Control	0.816	0.184	A	0.164	G	A	0.836	0.164	G/G	A/G	A/A	0.695	0.282	0.023	0.630538
rs11045585	Control	0.901	0.099	G	0.138	A	G	0.862	0.138	A/A	A/G	G/G	0.738	0.247	0.014	0.48801
rs11249433	Control	0.928	0.072	G	0.193	A	G	0.807	0.193	A/A	A/G	G/G	0.649	0.315	0.036	0.939077
rs351855	Control	0.848	0.152	A	0.388	A	G	0.388	0.612	G/G	A/G	A/A	0.351	0.522	0.127	0.04179
rs13387042	Control	0.816	0.184	A	0.287	A	G	0.287	0.713	G/G	A/G	A/A	0.528	0.369	0.103	0.049038
rs1799983	Control	0.84	0.16	T	0.149	G	T	0.851	0.149	G/G	G/T	T/T	0.717	0.268	0.015	0.327238
rs3218707	Control	0.95	0.05	C	0.029	G	C	0.971	0.029	G/G	C/G		0.941	0.059		0.908969
rs3218695	Control	0.855	0.145	A	0.029	C	A	0.971	0.029	C/C	A/C	A/A	0.948	0.046	0.007	0.000524
rs121912658	Control	0.903	0.097	A	0	T	A	1	0	T/T	T/A		1	0		1
rs137852985	Control	0.617	0.383	T	0.203	C	T	0.797	0.203	C/C	T/C	T/T	0.693	0.208	0.099	0

rs17530068	Control	0.941	0.059	C	0.217	T	C	0.783	0.217	T/T	C/T	C/C	0.615	0.336	0.049	0.858483
rs16902094	Control	0.786	0.214	G	0.279	A	G	0.721	0.279	A/A	A/G	G/G	0.53	0.383	0.087	0.373006
rs11540652	Control	0.838	0.162	T	0.004	C	T	0.996	0.004	C/C	C/T	T/T	0.993	0.004	0.002	0
rs121917739	Control	0.842	0.158	A	0.024	G	A	0.976	0.024	G/G	A/G	A/A	0.954	0.044	0.002	0.619453
rs17879961	Control	0.788	0.212	G	0.068	A	G	0.932	0.068	A/A	G/A	G/G	0.866	0.132	0.002	0.69071
rs4778137	Control	0.885	0.115	C	0.426	C	G	0.426	0.574	G/G	C/G	C/C	0.298	0.55	0.151	0.007807
rs4986761	Control	0.788	0.212	C	0.018	T	C	0.982	0.018	T/T	C/T	C/C	0.965	0.035	0	0.31224
rs1800057	Control	0.887	0.113	G	0.188	C	G	0.812	0.188	C/C	C/G	G/G	0.627	0.371	0.002	0.000004
rs3092856	Control	0.87	0.13	T	0.189	C	T	0.811	0.189	C/C	C/T		0.622	0.378		0.000001
rs1800058	Control	0.734	0.266	T	0.392	C	T	0.608	0.392	C/C	C/T	T/T	0.253	0.709	0.038	0
rs1799950	Control	0.688	0.312	C	0.05	C	T	0.05	0.95	T/T	C/T	C/C	0.905	0.089	0.005	0.50912
rs1801426	Control	0.883	0.117	G	0.042	A	G	0.958	0.042	A/A	A/G	G/G	0.92	0.076	0.004	0.438188
rs1799954	Control	0.881	0.119	T	0.189	C	T	0.811	0.189	C/C	C/T	T/T	0.624	0.373	0.002	0.000003
rs144848	Control	0.818	0.182	C	0.256	A	C	0.744	0.256	A/A	A/C	C/C	0.536	0.416	0.048	0.065212
rs766173	Control	0.941	0.059	C	0.117	A	C	0.883	0.117	A/A	A/C	C/C	0.789	0.19	0.022	0.112874
rs1143684	Control	0.89	0.11	C	0.256	T	C	0.744	0.256	T/T	C/T	C/C	0.551	0.386	0.063	0.82308
rs1045485	Control	0.916	0.084	C	0.044	G	C	0.956	0.044	G/G	C/G	C/C	0.915	0.083	0.002	0.648256
rs616488	Control	0.918	0.082	G	0.272	A	G	0.728	0.272	A/A	A/G	G/G	0.522	0.411	0.067	0.464484
rs889312	Control	0.933	0.067	C	0.434	A	C	0.566	0.434	A/A	A/C	C/C	0.299	0.534	0.167	0.061497

rs1054135	Control	0.532	0.468	T	0.404	C	T	0.596	0.404	C/C	C/T	T/T	0.346	0.5	0.154	0.577492
rs1787991	Control	0.595	0.405	T	0.316	G	T	0.684	0.316	G/G	G/T	T/T	0.381	0.606	0.012	0
rs121908984	Control	0.954	0.046	A	0.003	C	A	0.997	0.003	C/C	A/C	A/A	0.996	0.002	0.002	0
rs1800470	Control	0.862	0.138	C	0.35	T	C	0.85	0.35	T/T	T/C	C/C	0.431	0.438	0.131	0.449646
rs199476086	Control	0.903	0.097	A	0.114	C	A	0.886	0.114	C/C	A/C	A/A	0.772	0.228	0	0.008268
rs2227924	Control	0.948	0.052	G	0.177	C	G	0.823	0.177	C/C	C/G		0.645	0.355		0.000002
rs2228455	Control	0.901	0.099	C	0.189	T	C	0.811	0.189	T/T	T/C		0.623	0.377		0.000001
rs28934578	Control	0.959	0.041	T	0.176	C	T	0.824	0.176	C/C	C/T		0.647	0.353		0.000002
rs28934874	Control	0.931	0.069	T	0.174	G	T	0.826	0.174	G/G	G/T		0.653	0.347		0.000005
rs3135718	Control	0.903	0.097	C	0.334	T	C	0.666	0.334	T/T	T/C	C/C	0.43	0.471	0.099	0.225533
rs3892097	Control	0.861	0.139	T	0.05	C	T	0.95	0.05	C/C	C/T	T/T	0.901	0.099	0	0.509429
rs3918242	Control	0.892	0.108	C	0.333	T	C	0.667	0.333	T/T	T/C	C/C	0.335	0.662	0.002	0
rs80357540	Control	0.851	0.149	-	0.189	AG	-	0.811	0.189	AG/AG	AG/-		0.622	0.378		0.000001
rs4986850	Control	0.935	0.065	T	0.021	C	T	0.979	0.021	C/C	C/T		0.958	0.042		0.548438
rs62625308	Control	0.946	0.054	A	0.176	G	A	0.824	0.176	G/G	G/A		0.648	0.352		0.000003
rs757229	Control	0.939	0.061	C	0.445	G	C	0.555	0.445	G/G	G/C	C/C	0.44	0.232	0.329	0
rs7895676	Control	0.9	0.1	C	0.327	T	C	0.673	0.327	T/T	T/C	C/C	0.351	0.643	0.006	0
rs80357914	Control	0.732	0.268	-	0.208	CT	-	0.792	0.208	CT/CT	CT/-	-/-	0.584	0.416	0	0
rs80357064	Control	0.823	0.177	C	0.076	A	C	0.924	0.076	A/A	A/C		0.849	0.151		0.159431

rs80357540.1	Control	0.879	0.121	-	0.19	GA	-	0.81	0.19	GA/GA	GA/-	0.619	0.381	0.000001
rs80357629	Control	0.935	0.065	T	0.154	*	T	0.846	0.154	*/*	*/T	0.636	0.364	0.000001
rs80357780	Control	0.946	0.054	-	0.172	CT	-	0.828	0.172	CT/CT	CT/-	0.656	0.344	0.000005
rs80357906	Control	0.946	0.054	G	0.343	-	G	0.657	0.343	-/-	-/G	0.318	0.678	0
rs80359550	Control	0.864	0.136	T	0.16	*	T	0.84	0.16	*/*	*/T	0.619	0.381	0.000001
rs12248560	Case	0.533	0.467	T	0.084	C	T	0.916	0.084	C/C	C/T	0.832	0.168	0.336519
rs7953758	Case	0.872	0.128	A	0.103	G	A	0.897	0.103	G/G	A/G	0.8	0.194	0.43956
rs2740574	Case	0.76	0.24	C	0.061	T	C	0.939	0.061	T/T	C/C	0.92	0.038	0
rs1800566	Case	0.843	0.157	A	0.361	A	G	0.361	0.639	G/G	A/G	0.414	0.451	0.751572
rs1045642	Case	0.835	0.165	A	0.475	G	A	0.525	0.475	G/G	A/G	0.29	0.47	0.313701
rs4646	Case	0.874	0.126	A	0.349	C	A	0.651	0.349	C/C	A/C	0.435	0.432	0.396397
rs1065852	Case	0.722	0.278	A	0.356	G	A	0.644	0.356	G/G	A/G	0.537	0.215	0
rs55886062	Case	0.877	0.123	C	0.209	A	C	0.791	0.209	A/A	A/C	0.583	0.417	0.000001
rs17863783	Case	0.864	0.136	T	0.05	G	T	0.95	0.05	G/G	G/T	0.905	0.09	0.492591
rs4244285	Case	0.617	0.383	A	0.194	G	A	0.806	0.194	G/G	A/G	0.655	0.302	0.69593
rs67376798	Case	0.821	0.179	A	0.032	T	A	0.968	0.032	T/T	A/T	0.95	0.035	0
rs3918290	Case	0.818	0.182	T	0.194	C	T	0.806	0.194	C/C	C/T	0.612	0.388	0
rs12721655	Case	0.69	0.31	G	0.207	A	G	0.793	0.207	A/A	A/G	0.586	0.414	0.000021
rs2032582	Case	0.666	0.334	A	0.422	C	A	0.578	0.422	C/C	C/A	0.32	0.516	0.3794

rs2032582.1	Case	0.685	0.315	T	0.155	C	T	0.845	0.155	C/C	C/T	T/T	0.756	0.177	0.067	0
rs121762549	Case	0.678	0.322	C	0.443	C	G	0.443	0.557	G/G	C/G	C/C	0.282	0.55	0.168	0.067859
rs4973768	Case	0.663	0.337	T	0.385	C	T	0.615	0.385	C/C	C/T	T/T	0.369	0.493	0.139	0.5671
rs4987117	Case	0.702	0.298	T	0.172	C	T	0.828	0.172	C/C	C/T		0.655	0.345		0.000747
rs2046210	Case	0.671	0.329	A	0.343	G	A	0.657	0.343	G/G	A/G	A/A	0.437	0.44	0.123	0.781768
rs6504950	Case	0.78	0.22	A	0.132	G	A	0.868	0.132	G/G	A/G	A/A	0.755	0.227	0.019	0.954493
rs436034	Case	0.826	0.174	A	0.226	G	A	0.774	0.226	G/G	A/G	A/A	0.598	0.352	0.05	0.969876
rs620861	Case	0.676	0.324	G	0.491	G	A	0.491	0.509	G/G	A/G	A/A	0.348	0.287	0.366	0
rs13281615	Case	0.729	0.271	G	0.465	A	G	0.535	0.465	A/A	A/G	G/G	0.276	0.518	0.206	0.525018
rs111367604	Case	0.867	0.133	C	1	C		1		C/C			1			1
rs2229774	Case	0.821	0.179	A	0.294	G	A	0.706	0.294	G/G	A/G	A/A	0.413	0.587	0	0
rs2227945	Case	0.746	0.254	C	0.006	T	C	0.994	0.006	T/T	C/T	C/C	0.99	0.006	0.003	0.000014
rs121434592	Case	0.61	0.39	T	0.075	C	T	0.925	0.075	C/C	T/C	T/T	0.861	0.127	0.012	0.317719
rs139785364	Case	0.748	0.252	A	0.091	G	A	0.909	0.091	G/G	A/G	A/A	0.896	0.026	0.078	0
rs11203289	Case	0.741	0.259	C	0.176	G	C	0.824	0.176	G/G	G/C		0.647	0.353		0.000343
rs12210538	Case	0.847	0.153	G	0.083	A	G	0.907	0.083	A/A	A/G	G/G	0.823	0.169	0.009	0.775286
rs714368	Case	0.84	0.16	C	0.349	C	T	0.349	0.651	T/T	C/T	C/C	0.432	0.438	0.13	0.566717
rs1800056	Case	0.821	0.179	C	0.015	T	C	0.985	0.015	T/T	C/T	C/C	0.973	0.024	0.003	0.103552
rs16942	Case	0.697	0.303	C	0.299	T	C	0.701	0.299	T/T	C/T	C/C	0.469	0.465	0.066	0.076949

rs1042522	Case	0.748	0.252	G	0.319	C	G	0.681	0.319	C/C	C/G	G/G	0.427	0.508	0.065	0.003929
rs34945627	Case	0.705	0.295	T	0.177	C	T	0.823	0.177	C/C	C/T	T/T	0.646	0.354	0	0.000471
rs713041	Case	0.804	0.196	T	0.393	C	T	0.607	0.393	C/C	C/T	T/T	0.377	0.461	0.163	0.592472
rs8133052	Case	0.685	0.315	G	0.428	G	A	0.428	0.572	A/A	A/G	G/G	0.332	0.481	0.187	0.827701
rs3803662	Case	0.787	0.213	G	0.486	A	G	0.514	0.486	G/G	A/G	A/A	0.218	0.535	0.246	0.227118
rs33927012	Case	0.78	0.22	G	0.005	A	G	0.995	0.005	A/A	A/G		0.991	0.009		0
rs4415084	Case	0.787	0.213	C	0.458	C	T	0.458	0.542	T/T	C/T	C/C	0.172	0.738	0.089	0
rs1799966	Case	0.695	0.305	C	0.294	T	C	0.706	0.294	T/T	C/T	C/C	0.491	0.429	0.08	0.672456
rs10824792	Case	0.847	0.153	C	0.361	C	T	0.361	0.639	T/T	C/T	C/C	0.406	0.466	0.129	0.933834
rs11571747	Case	0.818	0.182	C	0.2	A	C	0.8	0.2	A/A	A/C		0.601	0.399		0.000009
rs3784099	Case	0.831	0.169	A	0.203	A	G	0.203	0.797	G/G	A/G	A/A	0.647	0.3	0.052	0.242079
rs3817198	Case	0.845	0.155	C	0.265	T	C	0.735	0.265	T/T	C/T	C/C	0.579	0.312	0.109	0.000325
rs137852576	Case	0.516	0.484	A	0.352	G	A	0.648	0.352	G/G	A/G	A/A	0.296	0.704	0	0
rs11571833	Case	0.627	0.373	T	0.181	A	T	0.819	0.181	A/A	A/T	T/T	0.637	0.363	0	0.000699
rs80359062	Case	0.741	0.259	G	0.183	C	G	0.817	0.183	C/C	C/G		0.634	0.366		0.000173
rs3218536	Case	0.741	0.259	T	0.204	C	T	0.796	0.204	C/C	C/T		0.592	0.408		0.000014
rs80357382	Case	0.554	0.446	C	0.172	T	C	0.828	0.172	T/T	T/C	C/C	0.655	0.345	0	0.003113
rs11571746	Case	0.69	0.31	C	0.116	T	C	0.884	0.116	T/T	C/T	C/C	0.846	0.077	0.077	0
rs28934577	Case	0.632	0.368	T	0.165	A	T	0.835	0.165	A/A	A/T	T/T	0.67	0.33	0	0.002762

rs3798577	Case	0.828	0.172	C	0.425	C	T	0.425	0.575	T/T	C/T	C/C	0.307	0.535	0.158	0.096004
rs2981582	Case	0.785	0.215	A	0.381	G	A	0.619	0.381	G/G	A/G	A/A	0.367	0.503	0.13	0.268875
rs1219648	Case	0.724	0.276	G	0.41	A	G	0.59	0.41	A/A	A/G	G/G	0.321	0.538	0.14	0.06182
rs2981578	Case	0.719	0.281	T	0.404	T	C	0.404	0.596	C/C	C/T	T/T	0.418	0.357	0.226	0.000012
rs6678914	Case	0.809	0.191	A	0.231	A	G	0.231	0.769	G/G	A/G	A/A	0.581	0.377	0.042	0.302555
rs9934948	Case	0.702	0.298	T	0.359	C	T	0.641	0.359	C/C	C/T	T/T	0.421	0.441	0.138	0.553345
rs2292023	Case	0.809	0.191	A	0.451	A	G	0.451	0.549	G/G	A/G	A/A	0.293	0.512	0.195	0.569354
rs4987047	Case	0.651	0.349	T	0.007	A	T	0.993	0.007	A/A	A/T		0.985	0.015		0.000067
rs6001930	Case	0.719	0.281	C	0.31	C	T	0.31	0.69	T/T	C/T	C/C	0.458	0.465	0.077	0.165774
hCV30585831	Case	0.835	0.165	T	0.01	A	T	0.99	0.01	A/A	A/T		0.98	0.02		0.013491
rs12922061	Case	0.831	0.169	T	0.255	C	T	0.745	0.255	C/C	C/T	T/T	0.557	0.376	0.067	0.932228
rs13389423	Case	0.685	0.315	A	0.081	G	A	0.919	0.081	G/G	A/G	A/A	0.866	0.106	0.028	0.000006
rs11045585	Case	0.731	0.269	G	0.172	A	G	0.828	0.172	A/A	A/G	G/G	0.672	0.311	0.017	0.154515
rs11249433	Case	0.797	0.203	G	0.217	A	G	0.783	0.217	A/A	A/G	G/G	0.617	0.331	0.052	0.732882
rs351855	Case	0.663	0.337	A	0.38	A	G	0.38	0.62	G/G	A/G	A/A	0.401	0.438	0.161	0.287612
rs13387042	Case	0.644	0.356	A	0.318	A	G	0.318	0.682	G/G	A/G	A/A	0.489	0.387	0.124	0.102843
rs1799983	Case	0.62	0.38	T	0.166	G	T	0.834	0.166	G/G	G/T	T/T	0.699	0.27	0.031	0.812451
rs3218707	Case	0.838	0.162	C	0.001	G	C	0.999	0.001	G/G	C/G		0.997	0.003		0
rs3218695	Case	0.743	0.257	A	0.052	C	A	0.948	0.052	C/C	A/C	A/A	0.938	0.02	0.042	0

rs121912658	Case	0.743	0.257	A	0.008	T	A	0.992	0.008	T/T	T/A		0.984	0.016		0.000757
rs137852985	Case	0.433	0.567	T	0.411	C	T	0.589	0.411	C/C	T/C	T/T	0.302	0.575	0.123	0.015967
rs17530068	Case	0.835	0.165	C	0.22	T	C	0.78	0.22	T/T	C/T	C/C	0.586	0.388	0.026	0.021607
rs16902094	Case	0.608	0.392	G	0.283	A	G	0.717	0.283	A/A	A/G	G/G	0.498	0.438	0.064	0.251266
rs11540652	Case	0.663	0.337	T	0.002	C	T	0.998	0.002	C/C	C/T	T/T	0.996	0.004	0	0
rs121917739	Case	0.683	0.317	A	0.016	G	A	0.984	0.016	G/G	A/G	A/A	0.975	0.018	0.007	0
rs17879961	Case	0.622	0.378	G	0.068	A	G	0.932	0.068	A/A	G/A	G/G	0.911	0.043	0.047	0
rs4778137	Case	0.77	0.23	C	0.421	C	G	0.421	0.579	G/G	C/G	C/C	0.333	0.491	0.176	0.97203
rs4986761	Case	0.651	0.349	C	0.065	T	C	0.935	0.065	T/T	C/T	C/C	0.926	0.019	0.056	0
rs1800057	Case	0.729	0.271	G	0.184	C	G	0.816	0.184	C/C	C/G	G/G	0.631	0.369	0	0.00017
rs3092856	Case	0.695	0.305	T	0.207	C	T	0.793	0.207	C/C	C/T		0.585	0.415		0.000019
rs1800058	Case	0.586	0.414	T	0.2	C	T	0.8	0.2	C/C	C/T	T/T	0.607	0.384	0.008	0.003403
rs1799950	Case	0.608	0.392	C	0.12	C	T	0.12	0.88	T/T	C/T	C/C	0.813	0.135	0.052	0
rs1801426	Case	0.751	0.249	G	0.034	A	G	0.966	0.034	A/A	A/G	G/G	0.942	0.048	0.01	0.000176
rs1799954	Case	0.741	0.259	T	0.173	C	T	0.827	0.173	C/C	C/T	T/T	0.654	0.346	0	0.000476
rs144848	Case	0.649	0.351	C	0.231	A	C	0.769	0.231	A/A	A/C	C/C	0.597	0.343	0.06	0.667298
rs766173	Case	0.811	0.189	C	0.116	A	C	0.884	0.116	A/A	A/C	C/C	0.773	0.221	0.006	0.266008
rs1143684	Case	0.826	0.174	C	0.204	T	C	0.796	0.204	T/T	C/T	C/C	0.619	0.355	0.026	0.113119

rs1045485	Case	0.811	0.189	C	0.054	G	C	0.946	0.054	G/G	C/G	C/C	0.904	0.084	0.012	0.005955
rs616488	Case	0.811	0.189	G	0.246	A	G	0.754	0.246	A/A	A/G	G/G	0.576	0.355	0.069	0.502373
rs889312	Case	0.814	0.186	C	0.476	A	C	0.524	0.476	A/A	A/C	C/C	0.25	0.548	0.202	0.087357
rs1054135	Case	0.351	0.649	T	0.348	C	T	0.652	0.348	C/C	C/T	T/T	0.469	0.366	0.166	0.02745
rs1787991	Case	0.499	0.501	T	0.238	G	T	0.762	0.238	G/G	G/T	T/T	0.558	0.408	0.034	0.102571
rs121908984	Case	0.864	0.136	A	0.008	C	A	0.992	0.008	C/C	A/C	A/A	0.986	0.011	0.003	0.002297
rs1800470	Case	0.697	0.303	C	0.401	T	C	0.599	0.401	T/T	T/C	C/C	0.399	0.399	0.201	0.005569
rs199476086	Case	0.826	0.174	A	0.057	C	A	0.943	0.057	C/C	A/C	A/A	0.889	0.109	0.003	0.712976
rs2227924	Case	0.826	0.174	G	0.208	C	G	0.792	0.208	C/C	C/G		0.584	0.416		0.000002
rs2228455	Case	0.753	0.247	C	0.199	T	C	0.801	0.199	T/T	T/C		0.601	0.399		0.000022
rs28934578	Case	0.864	0.136	T	0.202	C	T	0.798	0.202	C/C	C/T		0.597	0.403		0.000004
rs28934874	Case	0.814	0.186	T	0.196	G	T	0.804	0.196	G/G	G/T		0.607	0.393		0.000015
rs3135718	Case	0.801	0.199	C	0.399	T	C	0.601	0.399	T/T	T/C	C/C	0.338	0.526	0.136	0.095971
rs3892097	Case	0.7	0.3	T	0.083	C	T	0.917	0.083	C/C	C/T	T/T	0.844	0.145	0.01	0.669612
rs3918242	Case	0.804	0.196	C	0.239	T	C	0.761	0.239	T/T	T/C	C/C	0.524	0.473	0.003	0
rs80357540	Case	0.695	0.305	-	0.176	AG	-	0.824	0.176	AG/AG	AG/-		0.648	0.352		0.000574
rs4986850	Case	0.777	0.223	T	0.025	C	T	0.975	0.025	C/C	C/T		0.95	0.05		0.50033
rs62625308	Case	0.821	0.179	A	0.196	G	A	0.804	0.196	G/G	G/A		0.608	0.392		0.000014
rs757229	Case	0.847	0.153	G	0.447	G	C	0.447	0.553	G/G	G/C	C/C	0.18	0.534	0.286	0.15339

rs7895676	Case	0.806	0.194	C	0.246	T	C	0.754	0.246	T/T	T/C	C/C	0.508	0.492	0	0
rs80357914	Case	0.598	0.402	-	0.162	CT	-	0.838	0.162	CT/CT	CT/-	-/-	0.68	0.316	0.004	0.017977
rs80357064	Case	0.676	0.324	C	0.022	A	C	0.978	0.022	A/A	A/C		0.957	0.043		0.300487
rs80357540.1	Case	0.709	0.291	-	0.177	GA	-	0.823	0.177	GA/ GA	GA/-		0.645	0.355		0.000427
rs80357629	Case	0.847	0.153	T	0.176	*	T	0.824	0.176	*/*	*/T		0.574	0.426		0.000001
rs80357780	Case	0.831	0.169	-	0.198	CT	-	0.802	0.198	CT/CT	CT/-		0.603	0.397		0.000009
rs80357906	Case	0.845	0.155	G	0.268	-	G	0.732	0.268	-/-	-/G	G/G	0.464	0.536	0	0
rs80359550	Case	0.738	0.262	T	0.148	*	T	0.852	0.148	*/*	*/T		0.652	0.348		0.000461

Таблица __ Аллели риска развития РМЖ на основании GWAS каталога.

VARIANT_ID	RISK_ALLELE	PER_COPY_NUMBER	BETA_NUMBER	RANGE	BETA_DIRECTION
rs620861	A	NA	NA	NA	NA
rs2229774	A:A	5.4: 4.7	NA: NA	[2.9-10.3]; [2.7-8.3]	NA: NA
rs438034	T	1.88	NA	[1.44-2.46]	NA
rs17530068	C: G: C: C	1.09: 1.05: 1.16: 1.16	NA: NA: NA: NA	[1.05-1.13]; [1.03-1.08]; [1.10-1.23]; [1.10-1.23]	NA: NA: NA: NA
rs11571833	T: T: T: T: T:	1.52: 1.52: 1.26: 1.26:	NA: NA: NA: NA: NA:	[1.31-1.77]; [1.31-1.77]; [1.14-1.39]; [1.14-1.39];	NA: NA: NA: NA: NA:
	T: T: T: T: T:	1.26: 2.47: 2.47: 1.83:	NA: NA: NA: NA: NA:	[2.03-3.00]; [2.03-3.00]; [1.61-2.09]; [1.61-2.09];	NA: NA: NA: NA: NA:
	NA: T: T: T: T:	1.83: 1.35: 2.1940665: 1.6:	NA: NA: NA: NA: NA:	[1.68261291-2.89539903]; NA: [1.20-1.43]; [1.15-1.41];	NA: NA: NA: NA: NA:
	NA: T	1.32: 1.27: 1.6034979:	0.36: NA	[1.430101714-1.797917759]; [1.35-1.84]; [1.292873756-1.727997028]; NA: [1.15-1.14]	NA: NA: increase: NA
rs11249433	C: G: G: G:	1.16: 1.09: 1.0668942:	NA: NA: NA: NA: NA:	[1.09-1.24]; [1.07-1.11]; NA: [1.09-1.13]; [1.07-1.12]; [1.07-1.12]	NA: NA: NA: NA:
	G: G	1.11: 1.09: 1.09		1.12	NA: NA
rs9934948	C	1.29	NA	[1.16-1.44]	NA
rs1065852	NA: NA: NA:	NA: NA: NA: NA: NA: NA:	NA: NA: NA: NA: NA: NA:	NA: NA: NA: NA: NA: NA:	NA: NA: NA: NA:
rs1800057	T: T	NA: NA	NA: 0.066816	NA: [0.051-0.083]	NA: decrease
rs2981582	A:A	1.26: 1.18	NA: NA	[1.23-1.30]; [1.11-1.23]	NA: NA
rs1800057	G: G: G: G	1.65: 1.38: 1.16: 1.28	NA: NA: NA: NA	1.41-1.92: 1.23-1.53: [1.10-1.22]; [1.19-1.38]	NA: NA: NA: NA
rs3817198	C: C: C: C:	1.07: 1.07: NA: NA: 1.05:	NA: NA: 0.14: 0.14: NA:	[1.04-1.11]; [1.05-1.09]; [0.081-0.199]; [0.081-0.199]; [1.03-1.07]; [1.05-1.09]; [1.05-1.09]	NA: NA: increase: increase: NA: NA: NA
rs3784099	A: A: G: NA:	1.43: 1.49: 1.0638298:	NA: NA: NA: NA:	[1.25-1.64]; [1.28-1.72]; NA: [1.04-1.08]; [0.045-0.085]; NA	NA: NA: NA: NA:
	A: NA	1.0615711: NA: NA	0.06491178: NA		decrease: NA
rs16902094	G	1.21	NA	[1.15-1.26]	NA
rs1219648	G: NA: G: G	1.2: 1.31: 1.32: 1.17	NA: NA: NA: NA	[1.07-1.42]; [1.25-1.37]; [1.22-1.42]; [1.11-1.23]	NA: NA: NA: NA
rs6504950	G: G: G: G	1.06: 1.05: 1.0638298:	NA: NA: NA: NA	[1.04-1.09]; [1.03-1.09]; [1.04-1.09]; [1.04-1.09]	NA: NA: NA: NA
rs2290203	G: G: G: G:	1.08: NA: 1.0638298: NA:	NA: 0.0506: NA: 0.0557:	[1.05-1.11]; [0.042-0.059]; [1.04-1.09]; [0.045-0.067]; 1.04-1.08; [0.039-0.073]	NA: decrease: NA: decrease: NA:
	A: G	1.06: NA	NA: 0.0559		decrease

rs3803662	T: T: T: A: A: T: NA: NA: A: T: T: A: A: A	1:16: 1.2: 1.2; 1.28: 1.3: 1.22: 1.14: 1.5: 1.5: 1.24: 1.213: 1.213: 1.24: 1.24: 1.24	NA: NA:	[1.07-1.27]; [1.16-1.24]; [1.16-1.24]; [1.21-1.35]; [1.22-1.39]; [1.13-1.32]; [1.10-1.18]; [1.35-1.66]; [1.35-1.66]; [1.21-1.27]; [1.146-1.284]; [1.146-1.284]; [1.21-1.26]; [1.16-1.32]; [1.21-1.26]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: decrease: decrease: increase: increase: increase: increase
rs12922061	T: T	1.231: 1.231	NA: NA	[1.153-1.314]; [1.153-1.314]	NA: NA
rs869312	C: C: C: NA: C: C	1.13: 1.22: 1.12: 1.29: 1.12: 1.12	NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.10-1.16]; [1.14-1.30]; [1.10-1.15]; NA: [1.1-1.15]; [1.1-1.15]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA
rs4973768	C: T: T: T: T: T: T	1.14: 1.16: 1.1: 1.11: 1.11: 1.11: 1.1: 1.1	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.09-1.19]; [1.10-1.24]; [1.08-1.12]; [1.09-1.13]; [1.08-1.13]; [1.08-1.13]; [1.08-1.12]; [1.08-1.12]	NA: NA: NA: NA: NA: decrease: decrease: increase: increase: increase: increase
rs351855	A: A: A: A: A: A: G	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA	0.01174: 0.01673: 0.016: 0.01609: 0.02075: 0.01211: 0.013211779: 0.0679	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: [0.0089-0.0175]; [0.04- 0.096]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA
rs6001930	C: C: NA: C: C: C: C	1.14: 1.12: 1.07: 1.12: 1.12: 1.14: 1.12	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.08-1.20]; [1.09-1.16]; [1.01-1.14]; [1.09-1.16]; [1.09-1.16]; [1.08-1.19]; [1.09-1.16]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA
rs4415084	T: NA: NA	1.17: 1.12907: 1.12907	NA: NA: NA	[1.11-1.22]; [1.08486-1.17509]; [1.08486-1.17509]	NA: NA: NA
rs2046210	A: A: C: A: A: A: A	1.29: 1.29: 1.15: 1.28: 1.08: 1.22: 1.3: 1.3	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.21-1.37]; [1.21-1.37]; [1.11-1.19]; [1.18-1.39]; [1.06-1.1]; [1.16-1.29]; NA: NA	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: increase
rs1799983	T: T	1.05: NA	NA: 0.0373	[1.04-1.07]; [0.024-0.051]	NA: increase
rs6678914	NA: NA: NA: G	1.1: 1.1: 1.1: 1.0869565	NA: NA: NA: NA	[1.06-1.13]; [1.06-1.13]; [1.06-1.13]; [1.06-1.11]	NA: NA: NA: NA
rs616488	A: A: A: A: A: A	1.1: 1.06: 1.0638298: 1.0638298: 1.1235955: 1.0638298	NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.06-1.14]; [1.04-1.09]; [1.04-1.08]; [1.04-1.09]; [1.09-1.16]; [1.04-1.08]	NA: NA: NA: NA: NA: increase: increase
rs1800566	A: A	NA: NA	0.017: 0.0172	[0.011-0.023]; [0.011-0.023]	increase: increase
rs13387042	A: A: A: A: NA: A: A: A	1.25: 1.16: 1.2: 1.21: 1.18: 1.14: 1.1363636: 1.1363636	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA	[1.15-1.37]; [1.11-1.22]; [1.14-1.26]; [1.14-1.29]; [1.10-1.27]; [1.11-1.16]; [1.11-1.16]; [1.11-1.16]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA
rs17879961	A: A: G: G: G: G	2.63: 1.67: 2.23: 2.23: 1.26: 1.37	NA: NA: NA: NA: NA: NA	[2.04-3.33]; [1.43-1.92]; 1.66-3: 1.66-3; [1.11-1.42]; [1.21-1.55]	NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA: NA

Приложение 6
Результаты анализа определения SNP в группе больных РМЖ благоприятного и неблагоприятного прогноза.

RS	GROUP	Typed.p	Miss.p	Minor	MAF	A1	A2	A1.p	A2.p	Hom1	Het	Hom2	Hom1.p	Het.p	Hom2.p	HWE.p
rs12248560	Breast cancer	0.494	0.506	T	0.085	C	T	0.915	0.085	C/C	C/T		0.829	0.171		0.583649
rs12248560	Breast cancer H	0.616	0.384	T	0.096	C	T	0.904	0.096	C/C	C/T		0.807	0.193		0.428254
rs7853758	Breast cancer	0.889	0.111	A	0.099	G	A	0.901	0.099	G/G	A/G	A/A	0.81	0.181	0.009	0.883323
rs7853758	Breast cancer H	0.9	0.1	A	0.102	G	A	0.898	0.102	G/G	A/G	A/A	0.797	0.203	0	0.217448
rs2740574	Breast cancer	0.774	0.226	C	0.082	T	C	0.918	0.082	T/T	C/T	C/C	0.896	0.045	0.059	0
rs2740574	Breast cancer H	0.817	0.183	C	0.017	T	C	0.983	0.017	T/T	C/T	C/C	0.972	0.022	0.006	0.036887
rs1800566	Breast cancer	0.862	0.138	A	0.364	A	G	0.364	0.636	G/G	A/G	A/A	0.396	0.48	0.124	0.6648
rs1800566	Breast cancer H	0.886	0.114	A	0.369	A	G	0.369	0.631	G/G	A/G	A/A	0.412	0.438	0.149	0.484125
rs1045642	Breast cancer	0.847	0.153	A	0.464	G	A	0.536	0.464	G/G	A/G	A/A	0.303	0.466	0.231	0.403678
rs1045642	Breast cancer H	0.881	0.119	A	0.487	G	A	0.513	0.487	G/G	A/G	A/A	0.259	0.508	0.233	0.902303
rs4646	Breast cancer	0.9	0.1	A	0.334	C	A	0.666	0.334	C/C	A/C	A/A	0.451	0.43	0.119	0.682614
rs4646	Breast cancer H	0.9	0.1	A	0.388	C	A	0.612	0.388	C/C	A/C	A/A	0.36	0.503	0.137	0.484817
rs1065852	Breast cancer	0.709	0.291	A	0.346	G	A	0.654	0.346	G/G	A/G	A/A	0.557	0.195	0.249	0
rs1065852	Breast cancer H	0.795	0.205	A	0.365	G	A	0.635	0.365	G/G	A/G	A/A	0.517	0.236	0.247	0
rs55856062	Breast cancer	0.904	0.096	C	0.254	A	C	0.746	0.254	A/A	A/C		0.492	0.508		0

rs55886062	Breast cancer H	0.904	0.096	C	0.157	A	C	0.843	0.157	A/A	A/C		0.687	0.313		0.01735
rs17863783	Breast cancer	0.904	0.096	T	0.055	G	T	0.945	0.055	G/G	G/T	T/T	0.894	0.102	0.004	0.79782
rs17863783	Breast cancer H	0.895	0.105	T	0.056	G	T	0.944	0.056	G/G	G/T	T/T	0.893	0.102	0.005	0.872453
rs4244285	Breast cancer	0.598	0.402	A	0.205	G	A	0.795	0.205	G/G	A/G	A/A	0.641	0.308	0.051	0.615037
rs4244285	Breast cancer H	0.749	0.251	A	0.189	G	A	0.811	0.189	G/G	A/G	A/A	0.646	0.329	0.024	0.462921
rs67376798	Breast cancer	0.824	0.176	A	0.03	T	A	0.97	0.03	T/T	A/T	A/A	0.949	0.042	0.009	0.002146
rs67376798	Breast cancer H	0.868	0.132	A	0.039	T	A	0.961	0.039	T/T	A/T	A/A	0.932	0.058	0.011	0.019112
rs3918290	Breast cancer	0.828	0.172	T	0.231	C	T	0.769	0.231	C/C	C/T		0.537	0.463		2.00E-05
rs3918290	Breast cancer H	0.886	0.114	T	0.16	C	T	0.84	0.16	C/C	C/T		0.68	0.32		0.015597
rs12721655	Breast cancer	0.697	0.303	G	0.25	A	G	0.75	0.25	A/A	A/G		0.5	0.5		1.4e-05
rs12721655	Breast cancer H	0.767	0.233	G	0.173	A	G	0.827	0.173	A/A	A/G		0.655	0.345		0.013383
rs2032582	Breast cancer	0.667	0.333	A	0.422	C	A	0.578	0.422	C/C	C/A	A/A	0.305	0.546	0.149	0.146668
rs2032582	Breast cancer H	0.712	0.288	A	0.458	C	A	0.542	0.458	C/C	C/A	A/A	0.301	0.481	0.218	0.780919
rs2032582.1	Breast cancer	0.686	0.314	T	0.151	C	T	0.849	0.151	C/C	C/T	T/T	0.76	0.179	0.061	0.000152
rs2032582.1	Breast cancer H	0.758	0.242	T	0.178	C	T	0.822	0.178	C/C	C/T	T/T	0.711	0.223	0.066	0.004627
rs12762549	Breast cancer	0.663	0.337	C	0.448	C	G	0.448	0.552	G/G	C/G	C/C	0.254	0.595	0.15	0.01032
rs12762549	Breast cancer H	0.758	0.242	C	0.473	C	G	0.473	0.527	G/G	C/G	C/C	0.259	0.536	0.205	0.391934
rs4973768	Breast cancer	0.636	0.364	T	0.358	C	T	0.642	0.358	C/C	C/T	T/T	0.428	0.428	0.145	0.439261
rs4973768	Breast cancer H	0.804	0.196	T	0.438	C	T	0.562	0.438	C/C	C/T	T/T	0.239	0.648	0.114	4.6e-05

rs4987117	Breast cancer	0.697	0.303	T	0.209	C	T	0.791	0.209	C/C	C/T	0.582	0.418	0.000743
rs4987117	Breast cancer H	0.79	0.21	T	0.159	C	T	0.841	0.159	C/C	C/T	0.682	0.318	0.025058
rs2046210	Breast cancer	0.636	0.364	A	0.331	G	A	0.669	0.331	G/G	A/G	0.446	0.446	0.942028
rs2046210	Breast cancer H	0.79	0.21	A	0.332	G	A	0.668	0.332	G/G	A/G	0.451	0.434	0.85997
rs6504950	Breast cancer	0.778	0.222	A	0.135	G	A	0.865	0.135	G/G	A/G	0.739	0.251	0.440084
rs6504950	Breast cancer H	0.845	0.155	A	0.108	G	A	0.892	0.108	G/G	A/G	0.805	0.173	0.289352
rs438034	Breast cancer	0.854	0.146	A	0.224	G	A	0.776	0.224	G/G	A/G	0.601	0.35	0.928001
rs438034	Breast cancer H	0.863	0.137	A	0.225	G	A	0.775	0.225	G/G	A/G	0.624	0.302	0.092446
rs620861	Breast cancer	0.64	0.36	G	0.5	G	A	0.5	0.5	A/A	A/G	0.365	0.269	0
rs620861	Breast cancer H	0.767	0.233	G	0.497	G	A	0.497	0.503	A/A	A/G	0.339	0.327	1.3e-05
rs13281615	Breast cancer	0.713	0.287	G	0.473	A	G	0.527	0.473	A/A	A/G	0.274	0.505	0.932576
rs13281615	Breast cancer H	0.854	0.146	G	0.436	A	G	0.564	0.436	A/A	A/G	0.299	0.529	0.948536
rs111367604	Breast cancer	0.897	0.103	C	1	C	1	1	1	C/C		1	1	1
rs111367604	Breast cancer H	0.9	0.1	C	1	C	1	1	1	C/C		1	1	1
rs2229774	Breast cancer	0.847	0.153	A	0.244	G	A	0.756	0.244	G/G	A/G	0.511	0.489	3.00E-06
rs2229774	Breast cancer H	0.858	0.142	A	0.327	G	A	0.673	0.327	G/G	A/G	0.346	0.654	0
rs2227945	Breast cancer	0.728	0.272	C	0.005	T	C	0.995	0.005	T/T	C/T	0.989	0.011	0
rs2227945	Breast cancer H	0.84	0.16	C	0.011	T	C	0.989	0.011	T/T	C/T	0.984	0.011	0.000882
rs121434592	Breast cancer	0.594	0.406	T	0.071	C	T	0.929	0.071	C/C	T/C	0.871	0.116	0.356371

rs121434592	Breast cancer H	0.708	0.292	T	0.155	C	T	0.845	0.155	C/C	T/C	T/T	0.697	0.297	0.006	0.160913
rs139785364	Breast cancer	0.743	0.257	A	0.116	G	A	0.884	0.116	G/G	A/G	A/A	0.866	0.036	0.098	0
rs139785364	Breast cancer H	0.845	0.155	A	0.043	G	A	0.957	0.043	G/G	A/G	A/A	0.941	0.032	0.027	0
rs11203289	Breast cancer	0.736	0.264	C	0.211	G	C	0.789	0.211	G/G	G/C		0.578	0.422		0.000425
rs11203289	Breast cancer H	0.849	0.151	C	0.156	G	C	0.844	0.156	G/G	G/C		0.688	0.312		0.022723
rs12210538	Breast cancer	0.877	0.123	G	0.079	A	G	0.921	0.079	A/A	A/G	G/G	0.843	0.157	0	0.383493
rs12210538	Breast cancer H	0.881	0.119	G	0.085	A	G	0.915	0.085	A/A	A/G	G/G	0.845	0.14	0.016	0.297266
rs714368	Breast cancer	0.858	0.142	C	0.362	C	T	0.362	0.638	T/T	C/T	C/C	0.415	0.446	0.138	0.700041
rs714368	Breast cancer H	0.886	0.114	C	0.317	C	T	0.317	0.683	T/T	C/T	C/C	0.464	0.438	0.098	0.957161
rs1800056	Breast cancer	0.835	0.165	C	0.016	T	C	0.984	0.016	T/T	C/T		0.968	0.032		0.060343
rs1800056	Breast cancer H	0.863	0.137	C	0.021	T	C	0.979	0.021	T/T	C/T		0.958	0.042		0.151937
rs16942	Breast cancer	0.709	0.291	C	0.295	T	C	0.705	0.295	T/T	C/T	C/C	0.492	0.427	0.081	0.812426
rs16942	Breast cancer H	0.726	0.274	C	0.308	T	C	0.692	0.308	T/T	C/T	C/C	0.409	0.566	0.025	6.8e-05
rs1042522	Breast cancer	0.736	0.264	G	0.333	C	G	0.667	0.333	C/C	C/G	G/G	0.411	0.51	0.078	0.053491
rs1042522	Breast cancer H	0.849	0.151	G	0.28	C	G	0.72	0.28	C/C	C/G	G/G	0.484	0.473	0.043	0.02541
rs34945627	Breast cancer	0.713	0.287	T	0.215	C	T	0.785	0.215	C/C	C/T		0.57	0.43		0.000376
rs34945627	Breast cancer H	0.776	0.224	T	0.168	C	T	0.832	0.168	C/C	C/T		0.665	0.335		0.016828
rs713041	Breast cancer	0.808	0.192	T	0.403	C	T	0.597	0.403	C/C	C/T	T/T	0.351	0.493	0.156	0.803162
rs713041	Breast cancer H	0.872	0.128	T	0.366	C	T	0.634	0.366	C/C	C/T	T/T	0.44	0.387	0.173	0.030011

rs8133052	Breast cancer	0.674	0.326	G	0.418	G	A	0.418	0.582	A/A	A/G	G/G	0.324	0.517	0.159	0.472205
rs8133052	Breast cancer H	0.781	0.219	G	0.465	G	A	0.465	0.535	A/A	A/G	G/G	0.316	0.439	0.246	0.151518
rs3803662	Breast cancer	0.797	0.203	G	0.474	A	G	0.526	0.474	A/A	A/G	G/G	0.255	0.543	0.202	0.234779
rs3803662	Breast cancer H	0.849	0.151	A	0.495	A	G	0.495	0.505	A/A	A/G	G/G	0.231	0.527	0.242	0.531335
rs33927012	Breast cancer	0.789	0.211	G	0.005	A	G	0.995	0.005	A/A	A/G		0.99	0.01		0
rs33927012	Breast cancer H	0.863	0.137	G	0.003	A	G	0.997	0.003	A/A	A/G		0.995	0.005		0
rs4415084	Breast cancer	0.801	0.199	C	0.428	C	T	0.428	0.572	T/T	C/T	C/C	0.196	0.751	0.053	0
rs4415084	Breast cancer H	0.836	0.164	C	0.5	C	T	0.5	0.5	T/T	C/T	C/C	0.12	0.76	0.12	0
rs1799966	Breast cancer	0.682	0.318	C	0.281	T	C	0.719	0.281	T/T	C/T	C/C	0.517	0.404	0.079	0.889418
rs1799966	Breast cancer H	0.822	0.178	C	0.303	T	C	0.697	0.303	T/T	C/T	C/C	0.467	0.461	0.072	0.272269
rs10824792	Breast cancer	0.858	0.142	C	0.359	C	T	0.359	0.641	T/T	C/T	C/C	0.402	0.478	0.121	0.652866
rs10824792	Breast cancer H	0.895	0.105	C	0.311	C	T	0.311	0.689	T/T	C/T	C/C	0.48	0.418	0.102	0.832515
rs11571747	Breast cancer	0.839	0.161	C	0.247	A	C	0.753	0.247	A/A	A/C		0.507	0.493		3.00E-06
rs11571747	Breast cancer H	0.886	0.114	C	0.155	A	C	0.845	0.155	A/A	A/C		0.691	0.309		0.020891
rs3784099	Breast cancer	0.858	0.142	A	0.172	A	G	0.172	0.828	G/G	A/G	A/A	0.683	0.29	0.027	0.917911
rs3784099	Breast cancer H	0.863	0.137	A	0.262	A	G	0.262	0.738	G/G	A/G	A/A	0.561	0.354	0.085	0.321406
rs3817198	Breast cancer	0.87	0.13	C	0.264	T	C	0.736	0.264	T/T	C/T	C/C	0.586	0.3	0.115	0.000887
rs3817198	Breast cancer H	0.895	0.105	C	0.247	T	C	0.753	0.247	T/T	C/T	C/C	0.597	0.311	0.092	0.031922
rs137852576	Breast cancer	0.49	0.51	A	0.336	G	A	0.664	0.336	G/G	A/G		0.328	0.672		0

rs137952976	Breast cancer H	0.607	0.393	A	0.346	G	A	0.654	0.346	G/G	A/G		0.308	0.692		0
rs11571833	Breast cancer	0.609	0.391	T	0.214	A	T	0.786	0.214	A/A	A/T		0.572	0.428		0.00122
rs11571833	Breast cancer H	0.753	0.247	T	0.173	A	T	0.827	0.173	A/A	A/T		0.655	0.345		0.014315
rs80359062	Breast cancer	0.736	0.264	G	0.221	C	G	0.779	0.221	C/C	C/G		0.557	0.443		0.000166
rs80359062	Breast cancer H	0.854	0.146	G	0.158	C	G	0.842	0.158	C/C	C/G		0.684	0.316		0.020163
rs3218536	Breast cancer	0.747	0.253	T	0.236	C	T	0.764	0.236	C/C	C/T		0.528	0.472		3.3e-05
rs3218536	Breast cancer H	0.836	0.164	T	0.183	C	T	0.817	0.183	C/C	C/T		0.634	0.366		0.004777
rs80357382	Breast cancer	0.521	0.479	C	0.195	T	C	0.805	0.195	T/T	T/C		0.61	0.39		0.009524
rs80357382	Breast cancer H	0.676	0.324	C	0.182	T	C	0.818	0.182	T/T	T/C		0.635	0.365		0.013103
rs11571746	Breast cancer	0.693	0.307	C	0.16	T	C	0.84	0.16	T/T	C/T	C/C	0.801	0.077	0.122	0
rs11571746	Breast cancer H	0.74	0.26	C	0.04	T	C	0.96	0.04	T/T	C/T	C/C	0.92	0.08	0	0.63919
rs28934577	Breast cancer	0.602	0.398	T	0.201	A	T	0.799	0.201	A/A	A/T		0.599	0.401		0.003318
rs28934577	Breast cancer H	0.744	0.256	T	0.156	A	T	0.844	0.156	A/A	A/T		0.687	0.313		0.03476
rs3798577	Breast cancer	0.854	0.146	C	0.444	C	T	0.444	0.556	T/T	C/T	C/C	0.283	0.547	0.17	0.130416
rs3798577	Breast cancer H	0.877	0.123	C	0.398	C	T	0.398	0.602	T/T	C/T	C/C	0.354	0.495	0.151	0.73881
rs2981582	Breast cancer	0.789	0.211	A	0.335	G	A	0.665	0.335	G/G	A/G	A/A	0.442	0.447	0.112	0.924357
rs2981582	Breast cancer H	0.858	0.142	A	0.444	G	A	0.556	0.444	G/G	A/G	A/A	0.277	0.559	0.165	0.091566
rs1219648	Breast cancer	0.697	0.303	G	0.398	A	G	0.602	0.398	A/A	A/G	G/G	0.319	0.566	0.115	0.020339
rs1219648	Breast cancer H	0.826	0.174	G	0.428	A	G	0.572	0.428	A/A	A/G	G/G	0.315	0.514	0.171	0.582582
rs2981578	Breast cancer	0.709	0.291	T	0.411	T	C	0.411	0.589	C/C	C/T	T/T	0.405	0.368	0.227	0.001583

rs2981578	Breast cancer H	0.826	0.174	T	0.376	T	C	0.376	0.624	C/C	C/T	T/T	0.436	0.376	0.188	0.010533
rs6678914	Breast cancer	0.828	0.172	A	0.231	A	G	0.231	0.769	G/G	A/G	A/A	0.583	0.37	0.046	0.654748
rs6678914	Breast cancer H	0.858	0.142	A	0.213	A	G	0.213	0.787	G/G	A/G	A/A	0.596	0.383	0.021	0.074498
rs9534948	Breast cancer	0.701	0.299	T	0.361	C	T	0.639	0.361	C/C	C/T	T/T	0.421	0.437	0.142	0.560377
rs9534948	Breast cancer H	0.772	0.228	T	0.393	C	T	0.607	0.393	C/C	C/T	T/T	0.361	0.491	0.148	0.79743

Список собственных публикаций

1. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Жаппаров Е.И., Бабенко Д.Б. Определение однонуклеотидного полиморфизма гена CYP3A4, ассоциированного с риском развития рака молочной железы в казахской популяции // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С. 388
2. Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Жумакаева А.М. Эпидемиологические аспекты заболеваемости и смертности по раку молочной железы в городе Нур-Султан // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С. 399-400
3. Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Жумакаева А.М., Оразова А.А. О результатах скрининга рака молочной железы в городе Нур-Султан Республики Казахстан // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С. 400
4. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Жаппаров Е.И., Бабенко Д.Б. Однонуклеотидные полиморфизмы ассоциированные с риском развития рака предстательной железы в казахской популяции // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С. 568.
5. Сейдалин Н.К., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Арипжанова Г.О., Жаппаров Е.И., Бабенко Д.Б. Индивидуальное прогнозирование риска развития рака молочной железы в казахской популяции // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С.848.
6. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Арипжанова Г.О., Сейдалин Н.К., Жаппаров Е.И., Вощенкова Т.А. Роль однонуклеотидных

- полиморфизмов в определении тактики лечения, прогнозирования и риска развития рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29936> (дата обращения: 09.07.2020).
7. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Жаппаров Е.И. Полиморфизмы rs11571746 и rs3218695 как прогностический маркер развития рака молочной железы // Тезисы. VI международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – с. 88
 8. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О. Жаппаров Е.И. Замены однонуклеотидных полиморфизмов как предикторы риска развития рака молочной железы // Тезисы. VI международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – с. 118.
 9. Арипжанова Г.О., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Жаппаров Е.И. Значимость однонуклеотидных полиморфизмов как ответ на лекарственную терапию у больных раком молочной железы // Тезисы. VI международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – с. 370
 10. Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Жаппаров Е.И., Арипжанова Г.О. Замена однонуклеотидных оснований у больных раком молочной железы в казахской популяции // Материалы III международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября 2020г. -с- 383
 11. Жумакаева А.М., Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О. Халирахманов А.Ф. Молекулярно-генетический полиморфизм рака молочной железы // Практическая медицина. Том 18, № 6. 2020. – с. 34-38
 12. Шунько Е.Л., Шаназаров Н.А., Важенин А.В. Кумисбекова Р.К., Жаппаров Е.И. Оценка риска возникновения второй метастатической опухоли в зависимости от вида терапии рака молочной железы у женщин // Материалы IX Евразийского радиологического форума, Нур-Султан, 7-8 октября 2021. с.103-104

13. Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Кумисбекова Р.К., Сейдалин Н.К. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с раком молочной железы у женщин казахской популяции // Онкология и радиология Казахстана. Спецвыпуск. Сборник тезисов VIII Съезд онкологов и радиологов Казахстана с международным участием 14-16 октября 2021 года в г. Туркестан. с. 27.
14. Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Сейдалин Н.К. Корреляция клинико-патологических характеристик у больных раком молочной железы казахской популяции и прогностической ролью полиморфизмов // Национальное здоровье 2021. №4. С. - 59-66.
15. Жаппаров Е.И., Зинченко С.В., Шаназаров Н.А., Кумисбекова Р.К., Сейдалин Н.К. Прогнозирование риска развития и неблагоприятного течения рака молочной железы в казахской популяции // Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 27-29 апреля 2022г. Казахстан. – с. 371.
16. Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Кумисбекова Р.К., Сейдалин Н.К. Однонуклеотидные полиморфизмы ассоциированные с риском развития рака молочной железы у женщин Казахской популяции // Сборник тезисов IV конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан «Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии». Нукус, Республика Узбекистан. 20-21 мая 2022г. -С. 122
17. Кумисбекова Р.К., Шаназаров Н.А., Бимбетов Б.Р., Тулеутаев М.Е., Нигметулла Д.С., Жаппаров Е.И. Современный взгляд на эпидемиологию рака молочной железы: обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана, №3 (65) 2022. – С. 37-41
18. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Вощенкова Т.А., Жаппаров Е.И. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов в прогнозе течения рака молочной железы в казахской популяции: Методические рекомендации. -Нур-Султан, 2019. -40с.
19. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Вощенко-

- кова Т.А., Жаппаров Е.И. Қазақ қауымдастығында сүт безі обыры ағымының болжамында бір нуклеотидті полиморфизмдердің типтерін анықтау: Әдістемелік нұсқаулар. -Нур-Сұлтан, 2020. -346. На каз
20. Сейдалин Н.К., Шаназаров Н.А., Жаппаров Е.И., Бенберин В.В., Вощенкова Т.А., Арипжанова Г.О. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов в определении риска развития рака молочной железы в Казахской популяции (авторское право). Нур-Султан, №7405 от «5 января» 2020 года
 21. Сейдалин Н.К., Бенберин В.В., Вощенкова Т.А., Шаназаров Н.А., Жаппаров Е.И., Арипжанова Г.О. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов в определении неблагоприятного прогноза течения рака молочной железы в казахской популяции (авторское право). Нур-Султан, №7407 от «5 января» 2020 года.
 22. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Арипжанова Г.О., Сейдалин Н.К., Жаппаров Е.И., Вощенкова Т.А. О влиянии отдельных однонуклеотидных полиморфизмов на тактику, лечение и прогнозирование рака молочной железы (авторское право). Нур-Султан, № 11478 от «29» июля 2020 года
 23. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К., Вощенкова Т.А., Жаппаров Е.И., Арипжанова Г.О., Даниярова Г.Д.. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов в прогнозе течения рака молочной железы в казахской популяции. Патент №5626 на полезную модель. Рег. номер заявки 2020/0787.2, от 26.08.2020. Штрих код № 2278356. 04.12.2020
 24. Seidalin N. K., Benberin V. V., Shanazarov N. A., Voshchenkova T. A., Aripzhanova G. O., Zhapparov E. I. Breast cancer in patients with gene polymorphisms associated with metabolic syndrome // Systematic Reviews in Pharmacy. Vol 11, Issue 11, Nov-Dec 2020. -P. 1126-1129
 25. Shanazarov N., Zhapparov Y., Kumisbekova R., Turzhanova D., Zulkhash N. Association of Gene Polymorphisms with Breast Cancer Risk in the Kazakh Population // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 24. P. 4195 – 4207. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.12.4195







КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚУӘЛІК

2020 жылғы «5» қаңтар № 7405

Автордың (ардың) әміні, аты, әжесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):

СЕЙДАЛИНА НАЗАР ҚАРИМОВНА, ШАНАЗАРОВ НАСРУДЛА АБДУЛЛАЕВИЧ, ЖАППАРОВ ЕРБОЛ
ИСМАИЛОВИЧ, БЕНБЕРИН ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ВОШЕНКОВА ТАМАРА АНАТОЛЬЕВНА,
АРШАЖАНОВА ГУЛЬМИРА ОРДАЕВОВНА

Автордың құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУМДАЫ

Объектінің атауы: ТИПИРОВАНИЕ ОДНОУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ
РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Объектінің жасалған күні: 30.11.2019



Құжат тіркесуіне <https://www.kazpatent.kz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ОЦП

Осланов Е. К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК
2020 жылғы «29» шілде № 11478

Авторлық (тарихи) және, ата, өкелетін ата (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе),
**БЕНБЕРДИН ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ШАНАЗАРОВ НАСРУЛЛА АБДУЛЛАЕВИЧ, АРИПЖАНОВА
ГУЛЬМІРА ОРТАБЕКОВНА, СЕЙДАЛИН НАЗАР ҚАШИМОВИЧ, ЖАППАРОВ ЕРБОЛ
ИСМАИЛОВИЧ, ВОШЕНКОВА ТАМАРА АНАТОЛЬЕВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми тұжырым**

Объектінің атауы: **О ВЛИЯНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА
ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Объектінің жасаған күні: **28.07.2020**



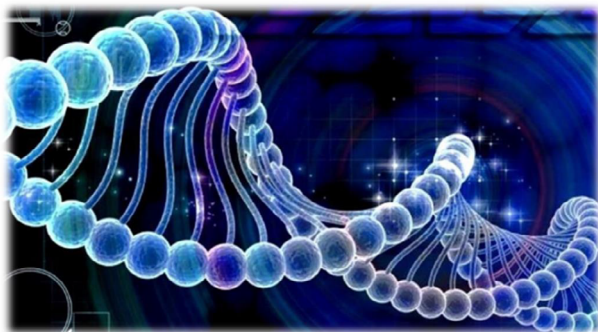


Құжат тіркескісіне кіруге: www.kazpatent.kz сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінен; электронды тіркелу: <https://eipr.patent.kz>
Полнота документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <http://eipr.patent.kz>

Подписано ЭЦП Куаныров Е.С.

**БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ
ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Н.К. Сейдалин, Т.А. Вошенкова,
Е.И. Жаппаров**



**ТИПИРОВАНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В
ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

(Методические рекомендации)

Нур-Султан
2019 г.

УДК 616
ББК 55.6
Т43

Рецензенты:

1. Бимбетов Бахытжан Рыскулович - д.м.н., главный специалист гастроэнтеролог-гепатолог РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».
2. Крук Евгения Владимировна - к. м. н., ассоциированный профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики Карагандинского медицинского университета.

Авторы:

Бенберин В.В. – д.м.н., профессор, член-корр. НАН РК, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан, Директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

Шаназаров Н.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

Сейдалин Н.К. – к.м.н., специалист отдела науки РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

Вошенкова Т.А. – MBA, заместитель директора Центра геронтологии РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

Жаппаров Е.И. – заведующий поликлиники Многопрофильного медицинского центра г. Нур-Султан.

Типирование однонуклеотидных полиморфизмов в прогнозе течения рака молочной железы в казахской популяции: Методические рекомендации / В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Н.К. Сейдалин, Т.А. Вошенкова, Е.И. Жаппаров // Нур-Султан: Больница медицинского центра Управления делами Президента РК, 2019. – 40 с.

ISBN 978-601-7606-14-5

Настоящие методические рекомендации являются результатом работы, выполненной в рамках научно-технической программы «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний» и описывают использование метода типирования однонуклеотидных полиморфизмов для оценки прогноза течения рака молочной железы в казахской популяции. Предназначены для резидентов-онкологов, онкологов, врачей общей практики, генетиков.

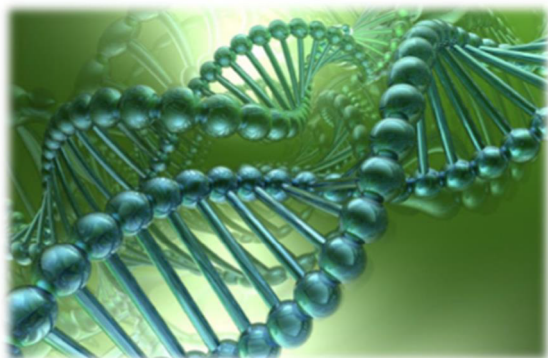
УДК 616
ББК 55.6

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП РГП «Республиканский центр развития здравоохранения» (протокол заседания Департамента развития медицинской науки и образования РГП РЛРЗ) № 211 от «20 декабря» 2019 года).

© Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалин Н.К.,
Вошенкова Т.А., Жаппаров Е.И., 2019

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ АУРУХАНАСЫ**

**Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сейдалиев Н.К., Вошенкова Т.А.,
Жаппаров Е.И., Арипжанова Г.О.**



**ҚАЗАҚ ҚАУЫМДАСТЫҒЫНДА СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ АҒЫМЫНЫҢ
БОЛЖАМЫНДА БІР НУКЛЕОТИДТІ ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІҢ
ТИПТЕРІН АНЫҚТАУ**

(Әдістемелік нұсқаулар)

Нұр-Сұлтан
2020 ж.

БОЖ 616 (006.63)

КБЖ 55.6

Рецензенттер:

1. Бимбетов Бахытжан Рыскулович – м.ғ.д., «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК бас гастроэнтеролог-гепатолог маманы
2. Крук Евгения Владимировна – м.ғ.к., Қарағанды медициналық университетінің онкология және сәулелік диагностика кафедрасының ассоциацияланған профессоры.

Авторлар:

В.В. Бенберин – м.ғ.д., профессор, ҚР ҰБА – ның мүшесі, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК директоры.

Н.А. Шаназаров – м.ғ.д., профессор, «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК директорының ғылыми жұмыстар бойынша орынбасары.

Н.К. Сейдалин – м.ғ.к., «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК ғылым бөлімінің маманы.

Т.А. Вошенкова – MBA, «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК директорының Геронтология орталығының орынбасары

Е.И. Жаппаров – Нұр-Сұлтан қаласы Көпсалалы медициналық орталығының емханасының менгерушісі.

Г.О. Арпжанова - «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» онколог-маммолог маманы.

Қазақ қауымдастығында сүт безі обыры ағымының болжамында бір нуклеотидті полиморфизмдердің типтерін анықтау: Әдістемелік нұсқаулар / В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Н.К. Сейдалин, Т.А. Вошенкова, Е.И. Жаппаров // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы, 2020. – 40 б.

ISBN 978-601-7606-14-5

Бұл әдістемелік нұсқау «Симптомға дейінгі диагностиканың жаңа молекулалық-генетикалық тәсілдері мен бірқатар маңызды ауруларды емдеу әдістері» ғылыми-техникалық бағдарламасы аясында жүзеге асырылған жұмыстың нәтижесі болып табылады және қазақ қауымдастығында сүт безі обыры ағымының болжамында бірнуклеотидті полиморфизмдердің типтерін анықтау әдісін сипаттайды. Онкологтарға, онколог-резиденттерге, жалпы тәжірибе дәрігерлеріне, генетиктерге арналған.

БОЖ 616 (006.63)

КБЖ 55.6

«Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығы» РМК – да типографиялық жолмен басылымға шығаруға бекітілген және рұқсат етілген (ДСДРО ШЖК медициналық ғылым мен білімді дамыту департаменті отырысы хаттамасы № 211 «20» желтоқсан 2020 жыл).

ISSN 1513-750X

ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION



The Official Publication of the Asian Pacific Organization for Cancer Prevention
and Control and the UICC Asia Regional Office for Cancer Control
An Official Journal of the International Association of Cancer Registries

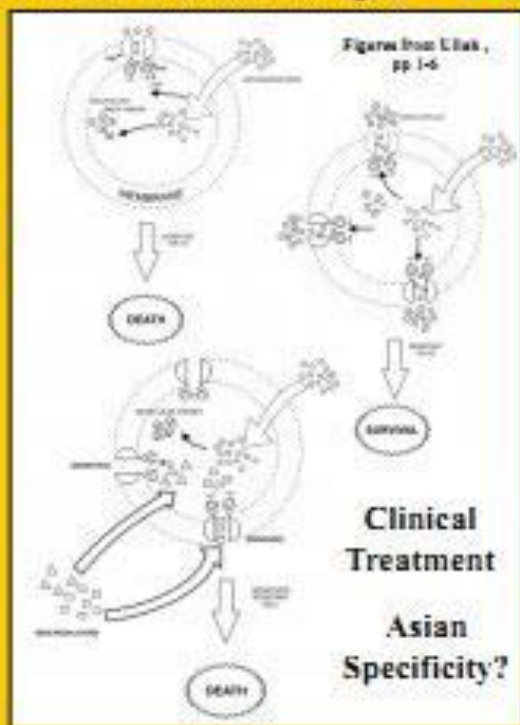


Volume 9, Number 1, 2008



APOCC Areas

- Australia
- Central Asia
- China
- Japan
- Korea
- South Asia
- South-East Asia
- Western Asia



Education

Epidemiology

<http://www.apnccp.org>

Screening and Intervention

Toxicological Pathology

RESEARCH ARTICLE

Editorial Process: Submission:07/26/2023 Acceptance:12/18/2023

Association of Gene Polymorphisms with Breast Cancer Risk in the Kazakh PopulationNasrulla Shanazarov^{1,2}, Yerbol Zhapparov³, Raushan Kumisbekova⁴, Dinara Turzhanova⁵, Nargiz Zulkhash^{6*}**Abstract**

Objective: The research aim is analyzing and identify reliable genetic markers of breast cancer risk in the Kazakh population. **Methods:** The databases were analyzed with the selection of polymorphisms associated with the development of breast cancer and further genotypic study of a group of women with a confirmed diagnosis of breast adenocarcinoma (group No. 1) and a group of relatively healthy women (group No. 2). **Result:** The research presents the results of a study on the frequency of certain single-nucleotide polymorphisms in patients with breast cancer in the Republic of Kazakhstan. The frequency of single-nucleotide polymorphisms rs4646, rs1065852, rs4244285, rs67376798, rs6504950, rs2229774, rs1800056, rs16942, rs4987047 is statistically significant compared to the control group of patients. These polymorphisms in the Kazakh population have a direct association with an increased risk of breast cancer in women and may be used as cancer indicators during the genetic screening of patients with a complicated family history. Single-nucleotide polymorphisms such as rs55886062, rs3918290, rs12721655, rs4987117, rs2229774, rs11203289, rs137852576, rs11571833, rs80359062 and rs11571746 were found in more than 40. Zero percent of patients with breast cancer may be used as markers for detecting patients at increased risk of breast malignancy in the Kazakh population without a history of poor family history. **Conclusion:** The usage of the data obtained in a set of state programs for early screening of patients will improve the rates of early breast tumor detection, form groups of patients with a high risk of disease development and improve the quality and expectancy of life.

Keywords: Single-nucleotide polymorphisms- cancer marker- breast adenocarcinoma- genotype- gene mutations

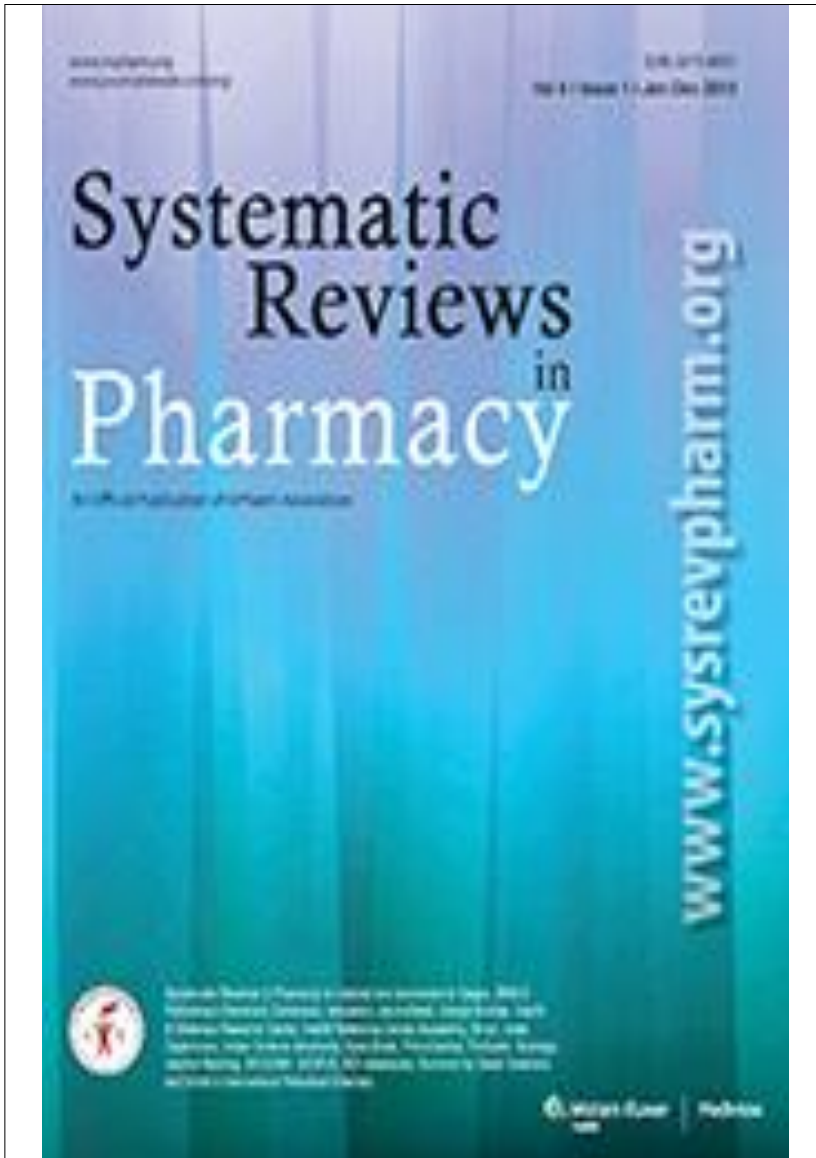
Asian Pac J Cancer Prev, 24 (12), 4195-4207

Introduction

Currently, breast cancer (BC) is the most common cancer diagnosed in women of reproductive age in developed countries (Ferlay et al., 2019), which is often associated with high mortality rates (Fahad Ullah, 2019; Momenivahed and Salehimiya, 2019). Under the International Agency for Research on Cancer 2020, more than two million cancer cases of various etiologies are diagnosed worldwide each year (Ahmad, 2019), among which more than 35% have lethal outcomes (Lei et al., 2021). Long-term research on mortality indexes among breast cancer patients in 195 countries show the tendency for a gradual increase in the mortality process over the last 25 years (Azamjah et al., 2019). Every fifth tumor diagnosed in women of the Republic of Kazakhstan

is a breast tumor (Igissov et al., 2019). Every year in Kazakhstan about five thousand new cases of breast cancer are registered (Toguzbayeva et al., 2021), which is connected both with the increase in population, i.e., normal demographic processes, and with effective state programs of mammological screening for early diagnostics of breast cancer. Despite disease heterogeneity (Ferlay et al., 2019; Januškevičienė and Petrikaitė, 2019), the etiology of breast cancer is related to several genetic, epigenetic, and phenotype factors (Coughlin, 2019). Epigenetic factors, encompassing DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA regulation, significantly influence breast cancer development by altering gene expression. These epigenetic changes can act in conjunction with genetic risk factors and are modulated by environmental influences. Recognizing the interplay between genetic

¹Department of Strategic Development, Science and Education, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan. ²Center for Photodynamic Therapy, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan. ³Clinical and Diagnostic Department, "UMIT" International Oncological Tomotherapy Center, Astana, Republic of Kazakhstan. ⁴Department of Chemotherapy, Multidisciplinary Medical Center of the Akimat of Astana, Astana, Republic of Kazakhstan. ⁵Department of Radiology named after Academician Zh.Kh. Khamzabov, Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan. ⁶Department of Public Health, Astana Medical University, Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan. *For Correspondence: nargiz.zulkhash@yahoo.com



Sys Rev Pharm 2020;11(11):1126-1129
A multifaceted review journal in the field of pharmacy

Breast Cancer in Patients with Gene Polymorphisms Associated with Metabolic Syndrome

N. K. Seidalin¹, V. V. Benberin¹, N. A. Shanazarov¹, Voshchenkova T. A.¹, Aripzhanova G. O.¹, Zhapparov E. I.²

¹RGP "Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan", Kazakhstan
²GCP on PHV "Multidisciplinary Medical Center" of the Akimat of Nur-Sultan, Kazakhstan

Corresponding Author: N. K. Seidalin
E-mail: nkseidalin@mail.ru

ABSTRACT

Each tumor is a combination of several dozen to several hundred potentially highly functional somatic mutation variants, along with a much larger number of potentially highly functional germ mutation variants. The combined action of all gene variations leads to the development and clinical diversity of malignancies. Their changes can lead to violations of gene expression and regulation and the appearance of proteins with altered functional properties. Polymorphism at the phenotype level is explained by the simultaneous existence of both a wild-type allele and a series of mutant alleles in the same population. Mutations change the gene product, and as a result, the functions of the gene product are changed. This can lead to changes in the phenotype.

Materials and methods: Markers are studied (single-nucleotide polymorphisms) in people with malignant neoplasms breast, associated with a metabolic syndrome, and also in representatives of test groups (malignant neoplasm without metabolic syndrome), allowing predict association development of diseases. The results are received thanks to examining of 250 patients.

Results: The association of polymorphisms in 11669035 ($p = 0.01481525$) based on 5 inheritance models polymorphisms with a risk of development breast cancer glands in patients with a metabolic syndrome in Kazakh populations was identified.

Keywords: Personalized medicine, metabolic syndrome, malignant diseases, breast cancer, single-nucleotide polymorphisms (SNP), genetic markers.

Correspondence:

N. K. Seidalin
RGP "Hospital of the medical center of the office of the President of the Republic of Kazakhstan"
E-mail: nkseidalin@mail.ru

INTRODUCTION

Analysis of factors, characterizing features of tumor development breast, capable to play the role in the pathogenesis diseases, allows to suggest, that breast cancer patients represent a heterogeneous group. In the etopathogenesis of breast cancer the leading role traditionally assigns to hormonal factors. Alongside with hormonal changes factors, significant role is played by metabolic violations. However, during life simultaneous association of exo-endogenous factors happens. By these exogenous factors are capable to influence the systems of the body in such a way that launches endogenous machinery carcinogenesis's. There are two type of hormonal treatment carcinogenesis's: promoter and genotoxic. Promoters of carcinogenesis contribute to the growth of existing single tumor cells. In the genotoxic variant hormones or their metabolic products behave like true carcinogens. The risk of converting a promoter variant to a genotoxic one increases when an enhanced hormonal signal is applied to the influence of certain environmental factors (for example tobacco smoke) and to special periods of ontogenesis that contribute to the formation of so-called "edge effects" of hormones [1, 2].

It is proved that a significant role in the development of hyperplastic processes is played by a violation of the metabolism of sex hormones, a shift in the ratio between their individual fractions [3]. In this regard, special attention is paid to the state of equilibrium between two estrone metabolites: 1 BA-ON-estrone and 2A-ON-estrone [4]. One of them (1 BA-ON-estrone) is a Pro-oncogene, while 2A-ON-estrone has an antitumor effect [5].

It is possible that a violation of the balance between other metabolites of steroid hormones, not only estrogenic, but also androgens, progestins, and glucocorticoids may play a role in the formation and development of the tumor

process in the reproductive organs, including in breast tissues, which are hormone-dependent organs.

The concept of "metabolic syndrome" in Oncology suggests the relationship between metabolic syndrome, as a marker of extra-gonadal steroidogenesis, and cancer of the reproductive system. However, the description of specific clinical and metabolic disorders as manifestations of the metabolic syndrome in cancer of the reproductive system has not yet been completed. There is no clear opinion about the root cause of the metabolic syndrome - whether this condition is genetically predetermined or develops solely due to the influence of environmental factors [6].

A number of researchers believe that the development of the metabolic syndrome is due to the existence of one or a group of interacting genes that can simultaneously stimulate the development of all components of the syndrome [7]. A pathogenetic model that takes into account both the influence of genetic factors (oligo- and polygenic) and the impact of the environment is generally accepted [8]. The complex of causes: genetic defects, environmental influences as a result is realized in the development of the key pathogenesis of the metabolic syndrome, which, along with the listed factors, can be caused by hormonal and metabolic disorders [9]. According to scientists' calculations, the processes of glycolysis in tumor cells are about 200 times more intense than in normal tissues. An increase in the level of hormones blocks glycolysis, stimulates insulin resistance of tissues, and causes hyperinsulinemia with the possible development of diabetes [10-12]. The development of oval-shaped melanoma and choroidal nevus is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidemia, and low serum adiponectin in patients. Low levels of adiponectin and insulin resistance may play the

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.oncovestnik.ru

Том 12, №3. 2021

Клинический случай

© Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко, Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова, 2021
УДК 618.19-006.6-033.2-065-035

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IV СТАДИИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Н.А. Шаназаров¹, С.В. Зинченко², Д.Е. Туржанова³, Е.И. Жаппаров⁴, Р.К. Кумисбекова⁴

¹РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПВХ, г. Нур-Султан, Казахстан

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³МАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

⁴ГКП на ПВХ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан, Казахстан

A CLINICAL CASE OF THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE IV BREAST CANCER WITH MULTIPLE INTRADERMAL METASTASES

N.A. Shanazarov¹, S.V. Zinchenko², D.E. Turzhanova³, E.I. Zhapparov⁴, R.K. Kumisbekova⁴

¹The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan,

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴Multidisciplinary Medical Center of the Akimat of Nursultan, Kazakhstan

Шаназаров Насрулла А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра «Фотодинамическая терапия», заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПВХ Казахстан, г. Нур-Султан, район Есиль, ул. Е495 №2, e-mail: nasrulla@inbox.ru
Shanazarov Nasrulla A. — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Photodynamic Therapy Center, Deputy Director for Strategic Development, Science and Education of The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan E495 №2 Str., Yesil district, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Реферат. Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при выявлении кожных метастазов диагноз рак молочной железы устанавливается в 51,0-70,7% случаев. В 20% случаев впервые выявленный рак молочной железы сопровождается метастазами опухоли в кожу. Лечение метастатического РМЖ — системное (химиотерапия, гормонотерапия) в сочетании с лучевой терапией и/или с дальнейшим иссечением метастатического очага. Одним из эффективных методов лечения злокачественных образований является фотодинамическая терапия (ФДТ). При ФДТ опухолевые ткани накапливают фотосенсибилизатор в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли. В данной работе показана эффективность лечения методом фотодинамической терапии пациентки с раком молочной железы и множественными внутрикожными метастазами после 3 курсов неадекватной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика.

Abstract. The incidence of breast cancer is constantly growing and occupies a leading place in the structure of oncological morbidity of the female population. In terms of the frequency of metastasis to the skin, breast cancer is second only to melanoma. In women, when skin metastases are detected, breast cancer is diagnosed in 51,0-70,7% of cases. In 20% of cases, newly diagnosed

Жаппаров Е. И., Шаназаров Н. А., Зинченко С. В.

**ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ
ПОЛИМОРФИЗМЫ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В
КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Пописано в печать хх.хх.2024.

Формат 60x84/16.

Печать офсетная.

Бумага офсетная.

Объем ххх п.л.

Тираж 500 экз. Заказ №

Типография xxxxxxxxxxxx
адрес



**Жаппаров
Ербол
Исмаилович,**

к.м.н., онколог-маммолог, автор 42 публикаций, в том числе 5 учебно-методических пособий, 5 патентов и авторских свидетельств.



**Шаназаров
Насрулла
Абдуллаевич,**

д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, руководитель центра фотодинамической терапии, автор более 830 публикаций, в том числе 62 монографий, учебных, учебно-методических пособий, 42 патентов и авторских свидетельств.



**Зинченко
Сергей
Викторович,**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета. Автор более 300 публикаций, в том числе 42 монографий, учебных и учебно-методических пособий, 14 патентов и авторских свидетельств