

Н.М. Левкович<sup>1</sup>  
Н.Г. Горovenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН», Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак молочної залози, поліморфізм генів, ксенобіотики.

## ВНЕСОК ГЕНІВ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ФОРМУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК

Рак молочної залози (РМЗ) — це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки чинників, у тому числі й генетичних. Поліморфізм генів, які кодують ферменти системи детоксикації ксенобіотиків, пов'язують з підвищеним ризиком розвитку ряду захворювань, зокрема РМЗ. **Мета:** оцінити внесок поліморфних варіантів (G1934A, G681A, C430T, A1075C та C3435T) генів CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 та MDR1 у формування ризику розвитку РМЗ у жінок. **Об'єкт і методи:** у дослідження включено 67 пацієток з гістологічно підтвердженим діагнозом РМЗ I і II стадії, що мали обтяжену спадковість. Контрольна група була представлена жінками без онкологічної патології з не обтяженою спадковістю (n = 300). Генотипування за поліморфними варіантами C430T, A1075C, G681A, G1934A і C3435T генів CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та MDR1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції/поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. **Результати:** виявлено, що генотип 1934AA за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 зумовлює вагомий внесок у формування ризику розвитку РМЗ, а в сполученні з генотипами інших генів, які кодують ферменти детоксикації ксенобіотиків, цей ризик достовірно підвищується. «Дикий тип» (1934GG) за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 проявляє виражений протективний ефект стосовно ризику виникнення РМЗ у жінок. **Висновок:** у результаті дослідження показано, що генотипи за досліджуваними поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків у різних комбінаціях впливають на підвищення ризику розвитку РМЗ у жінок з обтяженою спадковістю.

Рак молочної залози (РМЗ) — це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, включаючи географічні, соціальні, виробничі та ін. [1]. Основою пухлинного процесу, незалежно від локалізації пухлини, є злаякісна трансформація клітини в результаті порушення регуляції клітинного циклу та пригнічення апоптозу [2]. Молекулярний патогенез онкологічних захворювань включає велику кількість генетичних й епігенетичних подій, які призводять до активації онкогенів та інактивації генів пухлинної супресії [3, 4].

Водночас модифікуючий вплив на функціонування генів-онкосупресорів можуть мати такі чинники, як гени ферментів детоксикації ксенобіотиків, що відповідають за метаболізм (активацію та інактивацію) широкого спектра ендотоксиків, у тому числі канцерогенів [5, 6]. Основними ферментами I фази детоксикації ксенобіотиків є ферменти суперродини цитохрому P450. Передбачається, що поліморфізм генів цитохрому P450 може впливати на ступінь ризику виникнення цілого ряду злаякісних новоутво-

рень, у тому числі РМЗ. До системи детоксикації також відносять АТФ-залежний транспортер — глікопротеїн Р, який здійснює енергозалежний транспорт речовин у клітинах.

Ген CYP2D6 (за електронним ресурсом систематизації генів — OMIM\*124030) локалізований на хромосомі 22q13.1. У гені CYP2D6 (продукт — цитохром P450 2D6) найбільш часто для нашого регіону виявляють алейний варіант \*4 — одонуклеотидну заміну G1934A (rs3892097) на межі інтрона 3 і екзона 4, наявність якої призводить до некоректного сплайсингу мРНК, у результаті чого відбувається зсув рамки зчитування, передчасне завершення трансляції і утворення дефектного білкового продукту, позбавленого ферментативної активності [7].

Ген цитохрому P450 2C19 CYP2C19 (OMIM\*124020) локалізований на хромосомі 10q24.1-q24.3. Алейний варіант \*2 гена CYP2C19 (rs4244285), який в літературі позначають ще як CYP2C19m1, характерний лише для європейців, утворюється заміною гуаніну (G) на аденін (A) в позиції 681 екзона 5 «дикого типу» (CYP2C19\*1 — G681) і створює аберантний сайт сплайсингу [8].

Така однонуклеотидна заміна призводить до зсуву рамки зчитування мРНК, починаючи з 215 амінокислотного залишку, і передчасно створює стоп-кодон на 20 амінокислотних залишків раніше, результатом чого є усічений, нефункціональний білок.

Ген *CYP2C9* (OMIM\*601130) локалізований на хромосомі 10q24 і кодує цитохром P450 2C9 (ензим *CYP2C9*). На сьогодні відомо два алельні варіанти, які є значущими для населення європеїдної раси: \*2 і \*3. Алель \*1 є «диким типом» і кодує нормальний протеїн. Алель \*2 містить заміну С430Т, що призводить до заміни аргініну на цистеїн у положенні 144 амінокислотної послідовності (R144C, rs1799853). Алель \*3 визначається нуклеотидною заміною А1075С, що спричиняє заміну лейцину на ізолейцин у положенні 359 амінокислотної послідовності (I359L, rs1057910). Обидва варіанти асоційовані з достовірним зниженням ферментативної активності [9].

Ген множинної лікарської стійкості 1-го типу *MDR1*, локалізований на хромосомі 7 (7q21.1), кодує глікопротеїн Р (P-gp) — АТФ-залежний транспортер. Доведено, що поліморфізм С3435Т (rs1045642) у 26-му екзоні має вплив на експресію Р-gp. Дія Р-gp спрямована на регуляцію швидкості входження речовин (ендо- та екзогенного походження), у тому числі лікарських засобів, та їх виведення з клітини і таким чином визначає біодоступність багатьох препаратів, які застосовують регулярно при різних патологіях. Порушення функції Р-gp може призводити до розвитку аутоінтоксикації, що, у свою чергу, може впливати на розвиток різних патологічних станів (у тому числі злякисних новоутворень); наслідками його гіперактивації може бути лікарська резистентність.

Уже давно вважається доведеним взаємозв'язок між особливостями метаболізму жіночих статевих гормонів і ризиком виникнення гормонзалежних пухлин молочної залози, ендометрію та яєчника [6]. Поліморфні варіанти генів, продукти яких беруть участь у синтезі андрогенів та естрогенів (*CYP450*), можуть підвищувати ризик розвитку новоутворень репродуктивної системи [13]. Кодуючи відповідні ферменти (наприклад ароматазу), вони можуть впливати на утворення естрогенів.

Раніше нами було досліджено загальну частоту алелів і генотипів за поліморфними варіантами найбільш значущих генів системи детоксикації ксенобіотиків [11]. Також було виявлено зв'язок частоти генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* з підвищеним ризиком розвитку РМЗ у жінок [12]. Оскільки частота генотипів за поліморфними варіантами генів системи детоксикації для населення України виявилася достатньо високою, вирішено провести комплексний аналіз залучення цих генів до факторів ризику виникнення РМЗ у жінок.

Метою даного дослідження було оцінити внесок поліморфних варіантів G1934A, G681A, C430T, A1075C та C3435T генів *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* та *MDR1* у формування ризику розвитку РМЗ у жінок.

## ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протокол дослідження був схвалений Комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН». Усі особи, які увійшли до групи дослідження, підписали інформовану згоду на участь в останньому. Основну групу склали 67 пацієток у віці від 18 до 80 років (середній вік —  $44,8 \pm 13,6$  року) з гістологічно підтвердженим діагнозом РМЗ I і II стадії, які мали обтяжену спадковість (серед родичів I–II ступеня спорідненості 2 і більше хворих на РМЗ) і проходили лікування в Київському міському клінічному онкологічному центрі. Контрольну групу було представлено 300 жінками без онкологічної патології з необтяженою спадковістю (середній вік  $46,1 \pm 16,6$  року). Проводили опитування усіх, хто брав участь у дослідженні, із занесенням інформації в розроблену нами карту і подальшим аналізом родоводів.

Матеріалом для молекулярно-генетичних досліджень слугувала периферична кров, яка зберігалася в закритих системах для забору венозної крові з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) як антикоагулянт. Виділення геномної ДНК проводили з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (Центральний науково-дослідний інститут епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування за поліморфними варіантами С430Т, А1075С, G681A, G1934A та C3435T генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* та *MDR1* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *CYP2C19*, *CYP2D6* та *MDR1* підлягали гідролітичному розщепленню ендонуклеазами рестрикції SmaI, BstNI (MvaI) та MboI («Ferments», Литва) відповідно. Детекцію продуктів алельспецифічної ампліфікації та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів проводили методом горизонтального електрофорезу в 2% (2,5% для *CYP2C9*) агарозному гелі, який містив етидію бромід. Візуалізацію результатів здійснювали в ультрафіолетовому світлі за допомогою автоматичної системи відеозчитування Vi-Tran в транслюмінаторі «Біоком» (РФ). Довжини отриманих при ампліфікації та рестрикційному аналізі фрагментів аналізували шляхом порівняння з маркерною ДНК.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США) і MS Excel. Для порівняння розподілення частоти генотипів та їх сполучень у групах дослідження використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. За умови, коли обсяг вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса. Асоціації генотипів та їх сполучень зі схильністю до захворювання оцінювали за значенням відношення шансів (odds ratio — OR) з 95% довірчим інтервалом (confidence interval — CI). Аналіз міжгенних взаємодій здійснено за допомогою біоінформатичного методу мультифакторної просторової редукції (Multifactor

Dimensionality Reduction — MDR), запропонованого M.D. Ritchie та співавторами [13], з метою моделювання геномних взаємодій високого порядку, які неможливо оцінити за допомогою параметричних методів, що традиційно використовують в генетичній епідеміології. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ході нашого дослідження проведено генотипування за досліджуваними поліморфними варіантами генів *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* та *MDR1* в основній та контрольній групі жінок. Отриману частоту генотипів для хворих на РМЗ і жінок контрольної групи порівняли із застосуванням статистичних методів. Результати аналізу показали, що частота генотипу 1934AA за поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* є достовірно вищою в групі хворих на РМЗ порівняно з групою контролю (табл. 1), що достовірно підвищує ризик розвитку РМЗ і не суперечить даним, які одержані нами раніше [11].

Водночас генотип 1934GG гена *CYP2D6* знижує цей ризик майже в 2 рази, тобто має протективний ефект. Також виявлено, що генотип 681GG гена *CYP2C19* достовірно частіше зустрічається у жінок, хворих на РМЗ, порівняно з групою контролю. Для решти поліморфних варіантів досліджуваних генів не виявлено статистично значущої різниці в розподілі частоти генотипів у групах порівняння ( $p > 0,05$ ).

Виявлені нами асоціації дозволили з'ясувати генетичну компоненту у розвитку РМЗ у жінок, а оскільки достовірні відмінності було виявлено не для всіх досліджуваних генів, вирішено проаналізувати комбінації генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами. Спочатку проаналізували попарні комбінації генотипів гена *CYP2D6* з поліморфними варіантами генів *CYP2C9*, *CYP2C19* та *MDR1* у групах порівняння. Усього в аналіз включено 36 можливих

попарних комбінацій. Виявлені достовірні відмінності між групами порівняння представлено в табл. 2.

Як свідчать результати зіставлення попарних комбінацій генотипів гена *CYP2D6* з іншими досліджуваними генами, ризик розвитку РМЗ порівняно з контролем підвищується в 8 разів при комбінації генотипів *CYP2D6* (1934AA)/*CYP2C19* (681GG), тоді як для генотипу 1934GG гена *CYP2D6* в комбінації з гетерозиготним генотипом за поліморфним варіантом G681A гена *CYP2C19* ризик розвитку РМЗ знижувався в 5 разів (протективний ефект). Аналізуючи частоту попарних сполучень генотипів, можна пересвідчитися, що утворена комбінація 1934AA (*CYP2D6*)/430CC (*CYP2C9*) не змінює ризику розвитку РМЗ, якщо порівнювати з даними табл. 1 для генотипу 1934AA гена *CYP2D6* (OR = 7,28 в обох випадках). Також було відмічено модифікуючий вплив генотипу 1075AA гена *CYP2C9* на ризик розвитку РМЗ при взаємодії з генотипами 1934GG та 1934AA гена *CYP2D6*, що призводило до зниження (OR = 0,46) та підвищення (OR = 7,98) ризику відповідно. Виявлено достовірне зростання частоти сполучення генотипів 1934AA/3435CT у групі жінок з РМЗ на відміну від контролю. Для цього сполучення показник OR становив 18,98, але мав широкі межі 95% CI, що можна пояснити невеликим обсягом вибірки.

Далі ми проаналізували комбінації, які склалися з 3 генотипів, за досліджуваними поліморфними варіантами генів *CYP2C9*, *CYP2C19* та *MDR1* з поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6*. Усього досліджено 243 комбінації генотипів, достовірні відмінності в частоті їх розподілу в групах порівняння виявлено для сполучень генотипів, представлених у табл. 3.

Аналізуючи дані табл. 1–3, ми виявили, що протективний ефект сполучення генотипів 1934GG (*CYP2D6*)/681GA (*CYP2C19*) незначно підвищує

Таблиця 1  
Достовірні відмінності в частоті розподілу генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами в групах порівняння

Генотип (ген)	РМЗ		Контроль		Результати статистичного аналізу			
	п	%	п	%	$\chi^2$	OR	95% CI	p
1934GG ( <i>CYP2D6</i> )	33	49,25	196	65,33	6,04	0,52	0,3–0,88	0,01
1934AA ( <i>CYP2D6</i> )	6	8,96	4	1,33	9,3	7,28	1,99–26,57	0,002
681GG ( <i>CYP2C19</i> )	56	83,58	215	71,67	4,17	2,01	1,01–4,03	0,04

Таблиця 2

Достовірні відмінності в частоті розподілу парних комбінацій генотипів гена *CYP2D6* з іншими досліджуваними поліморфними варіантами в групах порівняння

Комбінації генотипів	РМЗ		Контроль		Результати статистичного аналізу			
	п	%	п	%	$\chi^2$	OR	95% CI	p
<i>CYP2D6/CYP2C19</i>								
1934GG/681GA	3	4,48	47	15,67	7,59	0,2	0,06–0,65	0,001
1934AA/681GG	5	7,46	3	1,00	7,91	7,98	1,86–34,28	0,006
<i>CYP2D6/CYP2C9*2</i>								
1934AA/430CC	6	8,96	4	1,33	9,3	7,28	1,99–26,57	0,003
<i>CYP2D6/CYP2C9*3</i>								
1934GG/1075AA	25	37,31	169	56,33	7,95	0,46	0,27–0,8	0,006
1934AA/1075AA	5	7,46	3	1,00	7,91	7,98	1,86–34,28	0,006
<i>CYP2D6/MDR1</i>								
1934AA/3435CT	4	5,97	1	0,33	9,09	18,98	2,09–172,72	0,004

Достовірні відмінності сполучення трьох генотипів за поліморфними варіантами генів *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* та *MDR1* у групах порівняння

Комбінації генотипів	PM3		Контроль		Результати статистичного аналізу			
	п	%	п	%	$\chi^2$	p	OR	95% CI
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681GG) / <i>MDR1</i> (3435CT)	3	4,48	1	0,33	5,3	0,02	14,02	1,43–136,92
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681GG) / <i>2C9</i> (1075AA)	4	5,97	2	0,67	6,57	0,01	9,46	1,7–52,78
<i>2D6</i> (1934GG) / <i>2C19</i> (681GA) / <i>2C9</i> (1075AA)	2	2,99	43	14,33	5,54	0,007	0,18	0,04–0,78
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>MDR1</i> (3435CT) / <i>2C9</i> (430CC)	4	5,97	1	0,33	9,09	0,004	18,98	2,09–172,72
<i>2D6</i> (1934GG) / <i>2C9</i> (430CC) / <i>2C9</i> (1075AA)	21	31,34	141	47,00	5,44	0,002	0,51	0,29–0,9
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C9</i> (430CC) / <i>2C9</i> (1075AA)	5	7,46	1	0,33	13,16	0,0009	24,11	2,77–210,00
<i>2D6</i> (1934GA) / <i>2C19</i> (681GG) / <i>2C9</i> (430CC)	20	29,85	53	17,67	5,1	0,03	1,98	1,09–3,62
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681GG) / <i>2C9</i> (430CC)	5	7,46	3	1,00	7,91	0,006	7,98	1,86–34,28
<i>2D6</i> (1934GG) / <i>2C19</i> (681GA) / <i>2C9</i> (430CC)	3	4,48	43	14,33	4	0,02	0,28	0,08–0,93
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>MDR1</i> (3435CT) / <i>2C9</i> (1075AA)	4	5,97	1	0,33	9,09	0,004	18,98	2,09–172,72

Таблиця 4

Достовірні відмінності в частоті комбінацій генотипів гена *CYP2D6* з досліджуваними генами по 4 генотипи

Комбінації генотипів	PM3		Контроль		Результати статистичного аналізу			
	п	%	п	%	$\chi^2$	p	OR	CI
<i>2D6</i> (1934GG) / <i>2C19</i> (681GA) / <i>2C9</i> *2 (430CC) / <i>2C9</i> *3 (1075AA)	2	2,99	39	13,00	4,57	0,01	0,21	0,05–0,87
<i>2D6</i> (1934GA) / <i>2C19</i> (681AA) / <i>2C9</i> *2 (430CC) / <i>2C9</i> *3 (1075AA)	17	25,37	42	14,00	5,45	0,02	2,09	1,1–3,96
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681AA) / <i>2C9</i> *2 (430CC) / <i>2C9</i> *3 (1075AA)	4	5,97	2	0,67	6,57	0,01	9,46	1,7–52,78
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681AA) / <i>2C9</i> *2 (430CC) / <i>MDR1</i> (3435CT)	3	4,48	1	0,33	5,3	0,02	14,02	1,43–136,92
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C19</i> (681AA) / <i>2C9</i> *3 (1075AA) / <i>MDR1</i> (3435CT)	3	4,48	1	0,33	5,3	0,02	14,02	1,43–136,92
<i>2D6</i> (1934AA) / <i>2C9</i> *2 (430CC) / <i>2C9</i> *3 (1075AA) / <i>MDR1</i> (3435CT)	4	5,97	1	0,33	9,09	0,004	18,98	2,09–172,72

ся при доповненні генотипом 1075AA гена *CYP2C9* (OR = 0,18) та знижується в комбінації з генотипом 430CC гена *CYP2C9* (OR = 0,28). Також зазначено, що варіант 1934AA гена *CYP2D6* в комбінації з інши-

ми генотипами досліджуваних генів впливає на достовірне зростання ризику розвитку PM3 у жінок.

При аналізі сполучення генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* з інши-



ми досліджуваними генами (4 генотипи) вивчено 324 комбінації. Отримані достовірні відмінності в групах порівняння представлено в табл. 4. Для сполучень 4 генотипів також підтверджується протективний ефект генотипу 1934GG гена *CYP2D6*, але тільки в одній комбінації (2D6 (1934GG)/2C19 (681GA)/2C9\*2 (430CC)/2C9\*3 (1075AA)), що асоціюється зі зниженням ризику розвитку РМЗ майже в 5 разів.

Частота комбінацій генотипу 1934AA гена *CYP2D6* з генотипами за поліморфними варіантами генів *CYP2C9* та *CYP2C19* переважала серед хворих на РМЗ жінок, що підвищувало ризик розвитку РМЗ в 9,5 раза. Комбінації, які включали в себе гетерозиготний генотип за поліморфним варіантом С3435Т гена *MDR1*, також призводили до підвищення ризику, але ці дані ми не враховуємо, оскільки вони мають бути перевірені на більш численних групах дослідження.

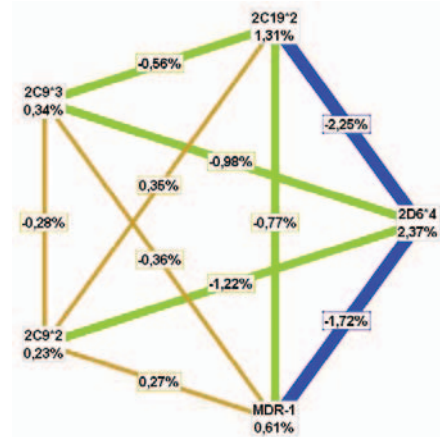
При аналізі сполучень генотипів, до складу яких входить генотип 1934AA гена *CYP2D6*, підтверджено їх участь у підвищенні ризику розвитку РМЗ, але відмічено значне зниження рівня достовірності.

Аналізуючи сполучення генотипів усіх досліджуваних поліморфних варіантів (243 комбінації по 5 генотипів), ми виявили достовірне підвищення ризику розвитку РМЗ лише для однієї комбінації генотипів — 1934AA (2D6) / 3435СТ (*MDR1*) / 681GG (2C19) / 430CC (2C9) / 1075AA (2C9) ( $\chi^2 = 5,3$ ,  $p = 0,02$ , OR = 14,02 (95% CI 1,43–136,92)). Ці результати свідчать, що основна роль у формуванні ризику розвитку РМЗ у жінок належить саме генотипу 1934AA гена *CYP2D6*.

Наступним етапом роботи було проведення моделювання взаємодії досліджуваних генів у групах порівняння. Для цього використано метод MDR, який дозволяє проводити одночасний аналіз багатьох поліморфних варіантів генів, обираючи такі комбінації, які мають найбільшу патогенетичну значущість при розвитку захворювання. Для оцінки взаємодії між поліморфними варіантами генів методом MDR застосовували алгоритм всебічного пошуку (Exhaustive search), який оцінює всі можливі комбінації досліджуваних ДНК-маркерів відносно ризику розвитку РМЗ.

Точність передбачення (testing balancing accuracy) була найвищою (58,04%) для моделі, яка включала один ген — *CYP2D6*, що підтверджує достовірність участі цього гена в формуванні ризику розвитку РМЗ у жінок з обтяженою спадковістю, отриману із застосуванням інших методів статистичного аналізу. Ще одна модель генної взаємодії при розвитку РМЗ у жінок, порівняно з контрольною групою, продемонструвала 100% відтворюваність (cross-validation consistency). Нею є п'ятилокусна модель міжгенної взаємодії *CYP2D6* (G1934A) / *MDR1* (C3435T) / *CYP2C9* (C430T) / *CYP2C9* (A1075C) / *CYP2C19* (G681A), яка характеризувалася точністю передбачення 54,35%, але не витримала пермутаційний тест і тому не є статистично значущою.

За допомогою програми MDR для груп дослідження було побудовано дендрограму, яка відображає характер міжгенної взаємодії при розвитку РМЗ у жінок (рисунок).



**Рисунок.** Дендрограма міжгенних взаємодій при РМЗ (синім та зеленим кольорами вказано антагонізм між локусами, коричневим — незалежність ефектів окремих локусів)

Аналізуючи графічне зображення, ми встановили, що найбільша частина ентропії при розвитку РМЗ у жінок пов'язана з поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* і становить 2,37%, що остаточно підтверджує роль саме гена *CYP2D6* з-поміж інших генів системи детоксикації ксенобіотиків у формуванні ризику розвитку РМЗ у жінок.

Отже, виходячи з результатів дослідження, можна говорити про залучення генів *CYP2D6* та *CYP2C19* до формування ризику розвитку РМЗ у жінок. Значення саме цих генів може бути зумовлено участю їх продуктів у метаболічному перетворенні в організмі жінки як ендogenous естрадіолу, так і широкого спектра ксенобіотиків, у тому числі й канцерогенів [10].

## ВИСНОВОК

1. Генотип 1934AA за поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* вносить вагомий вклад в формування ризику розвитку РМЗ, а в сполученні з генотипами інших генів, які кодують ферменти детоксикації ксенобіотиків, цей ризик достовірно підвищується.

2. Генотип «дикий тип» (1934GG) за поліморфним варіантом G1934A гена *CYP2D6* проявляє виражений протективний ефект щодо ризику розвитку РМЗ у жінок.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Martin A-M, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (14): 1126–35.
2. Татосян АГ. Онкогены. Сборник обзорных статей «Канцерогенез» / под ред.: ДГ Заридзе. Москва: Научн Мир, 2000: 57–74.
3. Ляхович ВВ, Коваленко СП. Молекулярно-генетические подходы в современной онкологии — реальности и перспективы. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике 2007; 11: 3–7

4. **Croce SM.** Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; **358** (5): 502–11.
5. **Копнин БП.** Современные представления о механизмах злокачественного роста. X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. Москва, 2006: 99–102.
6. **Имянитов ЕН, Хансон КП.** Молекулярная онкология: клинические аспекты. С.-Петербург: Печатный дом МАПО, 2007. 210 с.
7. **Sachse N, Brockmoller J, Bauer S, Roots I.** Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; **60**: 284–95.
8. **de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al.** The major genetic defect responsible for polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; **269** (22): 15419–22.
9. **Funk M, Endler G, Freitag R, et al.** CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 Alleles Confer a Lower Risk for Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2004; **50** (12): 2395–8.
10. **Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, et al.** Characterization of the oxidative metabolites of 17 $\beta$ -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human Cytochrome P450 isoforms. *Endocrinology* 2003; **144** (8): 3382–98.
11. **Левкович НМ.** Визначення найбільш ефективних фармакогенетичних маркерів для населення України. *Журн НАМН України* 2013; **19** (додаток): 79.
12. **Levkovich NN, Gorovenko NG, Myasoedov DV.** Association of polymorphic G1934A variant (allele \*4) of CYP2D6 gene with increased risk of breast cancer development in Ukrainian women. *Exp Oncol* 2011; **33** (3): 136–9.
13. **Ritchie MD, Hahn LW, Moore J.H.** Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiol* 2003; **24** (2): 150–157.

### THE CONTRIBUTION OF GENES SYSTEM DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS IN THE RISK OF DEVELOPING BREAST CANCER IN WOMEN

*N.N. Levkovich, N.G. Gorovenko*

**Summary.** Breast cancer (BC) is multifactor disease, the occurrence of which is considered as a result of the interaction of a number of factors, including genetic. Poly-

*morphism of genes coding for enzymes of detoxification of xenobiotics may be associated with increased risk of various diseases, including BC. Aim: to evaluate the contribution of polymorphic variants (G1934A, G681A, C430T, A1075C and C3435T) genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 and MDR1 in the risk of BC in women. Object and methods: the study enrolled 67 patients with histologically verified BC diagnosis I and II stages that had burdened by heredity. The control group was represented by women without cancer pathology with unburdened by heredity (n = 300). Genotyping of the polymorphic variants of C430T, A1075C, G681A, G1934A and C3435T genes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and MDR1 was performed by PCR-RFLP. Results: it was established that the genotype 1934AA polymorphic variant G1934A CYP2D6 gene contributes to the risk of developing BC, and in combination with other genotypes of xenobiotic-metabolizing enzymes genes this risk increases significantly. «Wild-type» (1934GG) polymorphic variant G1934A CYP2D6 gene shows a pronounced protective effect in the risk of development of BC in women. Conclusion: the study revealed that genotypes for investigational polymorphic variants of genes system detoxification of xenobiotics in various combinations increased risk of BC in women with aggravated heredity.*

**Key words:** breast cancer, gene polymorphism, xenobiotics.

**Адреса для листування:**

Левкович Н.М.

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН»

Тел.: (095) 212-69-15

E-mail:levkovich83@mail.ru

Одержано: 28.08.2013