

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ

УДК 575.174.015.3;616-006.6-091

### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МТНFR – *rs1801133 C > T* С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ

© 2022 г. Д. С. Деревянкин<sup>1</sup>, \*, Р. М. Шаповал<sup>1</sup>, С. С. Мальшкин<sup>1</sup>,  
О. В. Калюжная<sup>1</sup>, И. В. Маркин<sup>1</sup>, Е. А. Журбин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

\*E-mail: era1@mil.ru

Поступила в редакцию 18.12.2021 г.

После доработки 18.01.2022 г.

Принята к публикации 27.01.2022 г.

Исследовано влияние полиморфизма гена МТНFR – *rs1801133 C > T* на риск развития рака легких. Для определения статистической значимости отклонений у носителей полиморфизма проведено исследование частоты встречаемости аллелей *TT*, *CT*, *CC* в группах пациентов, больных раком, в сравнении со здоровыми людьми. Основываясь на имеющихся данных, лица с аллелями *TT* или *CT* могут иметь повышенную восприимчивость к раку легких. Тем не менее из-за встречающихся в рассматриваемых статьях неточностей такой вывод следует воспринимать как предрасположенность к развитию болезни. В дальнейшем возможно подтверждение результатов исследования с помощью проведения отдельного исследования полиморфизма *rs1801133*.

DOI: 10.56304/S2782375X22010089

#### ВВЕДЕНИЕ

Широкие статистические исследования рака показывают, что основная причина смертности от злокачественной карциномы у мужчин и женщин в 2020 г. – рак легких [1]. Данное заболевание относится к наиболее часто встречающемуся виду рака у мужчин и второму по частоте у женщин (после рака груди) [1, 2]. Считается, что табачный дым – основная причина формирования злокачественных новообразований легких. Однако немаловажную роль в канцерогенезе имеет генетическая предрасположенность, обуславливающая полиморфизмы генов метаболических ферментов, онкогены, гены-супрессоры опухолей [1, 2].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR) является ключевым ферментом в пути метаболизма фолатов, кодируемых геном МТНFR [3]. Метилентетрагидрофолатредуктаза осуществляет необратимое преобразование метаболита фолиевой кислоты 5, 10-метилентетрагидрофолиевой кислоты в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту и далее участвует в синтезе веществ, необходимых для биосинтеза ДНК. Полиморфизм *rs1801133 C > T* (генетический маркер *C677T*) – наиболее распространенный однонуклеотидный полиморфизм гена МТНFR. Замена тимина на цитозин в позиции 11796321 хромосомы 1 приводит к замене аминокислоты аланин на валин. Данное изменение в структуре фермента приводит к уменьше-

нию его активности и теплоустойчивости. Многие исследователи предполагают наличие существования ассоциации между *C677T* и развитием рака [3].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования был проведен отбор публикаций, связанных с полиморфизмом *rs1801133*, из *Pubmed*, *Web of Science*, *Google scholar* и других источников. Для отбора работ использовали следующие критерии:

- рак легких, включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак, был клинически подтвержден;
- группа контроля – здоровые испытуемые без злокачественных заболеваний;
- для представленной выборки выполняется равновесие Харди–Вайнберга;
- в исследовании представлен генотип раковых больных и контрольной группы;
- исследование относилось к группе случай–контроль.

В данном исследовании выполнен анализ гетерогенности с помощью критерия  $I^2$  для доминантной, рецессивной и гомологичной генетической модели. Обследуемые были объединены по следующим группам соответственно: *TT + CT vs*

**Таблица 1.** Статистический анализ различных генетических моделей

Генетическая модель	Группы	$r^2$	$p$ -value
Доминантная	$TT + CT$ vs $CC$	67.9%	<0.01
Рецессивная	$TT$ vs $CT + CC$	66.4%	<0.01
Гомологичная	$TT$ vs $CC$	72.5%	<0.01

Примечание. Гетерогенность присуща всем моделям.

$CC$ ,  $TT$  vs  $CT + CC$ ,  $TT$  vs  $CC$ . Уровень значимости принят равным 1%.

Для каждой из описанных выше совокупностей рассчитаны отношение шансов (ОШ) и его доверительный интервал (ДИ) для уровня значимости 5%.

Математические вычисления проводили в среде *RStudio* на языке программирования *R*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа доминантной модели полиморфизма были объединены и рассмотрены следующие группы:  $TT + CT$  vs  $CC$ . В таком случае пациенты с аллелями  $TT$  или  $CT$  имели повышенный риск развития рака легких (ОШ = 1.14, 95% ДИ: 1.01–1.28,  $p$ -value < 0.05).

В соответствии с рецессивной генетической моделью ( $TT$  vs  $CT + CC$ ) риск рака легких был значительно повышен у пациентов с аллелью  $TT$  по сравнению с группой  $CC + CT$  (ОШ = 1.26, 95% ДИ: 1.08–1.48,  $p$ -value < 0.05).

В гомологичной модели ( $TT$  vs  $CC$ ) повышенный риск рака легких был обнаружен у пациентов с генотипом  $TT$  по сравнению с  $CC$  (ОШ = 1.36, 95% ДИ: 1.12–1.65,  $p$ -value < 0.05).

Согласно результатам исследования аллель  $T$  увеличивает риск развития рака легких по сравнению с аллелью  $C$ . Наибольшие различия между совокупностями данных показала гомологичная генетическая модель. Различия групп в доминантной и рецессивной модели были схожи.

В силу неидеальности статистических методов и рассмотренных научных публикаций данное исследование имеет следующие ограничения. Во-первых, статистическая неоднородность (гетерогенность) наблюдалась во всех генетических моделях исследования (табл. 1). Причина этой неоднородности заключается в различной этнической принадлежности обследуемых, различающихся методах генотипирования, способах формирования контрольной выборки (популяционная выборка, выборка из лечебно-профилактических учреждений). Для устранения неоднородности данные были объединены с помощью модели случайного эффекта, что могло вносить искажения в результат. Во-вторых, при исследовании

литературных данных была обнаружена значительная предвзятость авторов, указывающая, что исследования с отрицательными результатами могут быть не опубликованы.

Учитывая описанные ограничения, можно заключить, что актуальны дальнейший анализ публикаций и проведение экспериментальных исследований по изучению ассоциации полиморфизма  $C677T$  с развитием рака легких; при этом возможно разделение выборок по категориям, таким как пол, возраст, физическая активность, для выделения групп с наибольшим риском.

## ВЫВОДЫ

Согласно статистическому анализу приведенных данных восприимчивость к раку легких может быть повышена у носителей аллеля  $T$  по сравнению с пациентами, имеющими в генотипе аллель  $C$  ( $C677T$ ). Однако из-за статистической неоднородности данных и неточностей в публикациях выводы следует делать с осторожностью. В дальнейшем возможно подтверждение результатов работы с помощью отдельного исследования влияния полиморфизма  $C677T$  на развитие рака легких.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brett C.B., Charles S.D. // Clin. Ches. Med. 2020. № 41. P. 1.
2. Julie A.B., Charles A.P., Juan P.W. // Annals of Global Health. 2019. V. 85. № 1. P. 1.
3. Zhi L., Zhan L., Irfan M. et al. // Lipids in Health and Disease. 2018. № 17. P. 93–108.
4. Yun-hui S., Ting Z., Shan-shan L. et al. // Journal of Clinical Pulmonary Medicine. 2018. № 23. P. 621.
5. Hao D., Yafeng W., Yuanmei C. et al. // Oncotarget. 2017. V. 8. № 66. P. 326.
6. Zuxun C., Feifei H., Xianping Z. et al. // Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy. 2016 № 28. P. 866.
7. Ma Q., Li Y., Ji M. et al. // Chin. J. Clinicians. 2017. № 6. P. 213.
8. Cheng Z., Wang W., Song Y. et al. // Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 2017. № 34. P. 57.
9. Cui L., Yu Z., Zhang T. et al. // Pharmacogenomics. 2016. № 12. P. 797.
10. Arslan S., Karadayi S., Yildirim M. // Mol. Biol. Rep. 2018. № 38. P. 991.
11. Cui L., Shin M., Kim H. et al. // BMC Med. Genet. 2018. № 12. P. 28.
12. Yao Q., Chen X., Xue J. et al. // Cancer Prev. Treat. 2017. № 37. P. 531.
13. Yang X., Li F., Yi J. // Guangdong Med. J. 2016. № 31. P. 2375.