



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/48 (2024.08); G01N 33/50 (2024.08); C12Q 1/68 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2024103848, 15.02.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.02.2024

Дата регистрации:
19.11.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.02.2024

(45) Опубликовано: 19.11.2024 Бюл. № 32

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Шевцова Ирина Владимировна

(72) Автор(ы):

Чурносов Михаил Иванович (RU),
Пасенов Константин Николаевич (RU),
Елыкova Анна Владимировна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (RU),
Чурносова Мария Михайловна (RU),
Пономаренко Марина Сергеевна (RU),
Чурносов Владимир Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2723585 C2, 16.06.2020. KZ 33242
B, 02.11.2018. Dimou N. L. et al. Sex hormone
binding globulin and risk of breast cancer: a
Mendelian randomization study //International
journal of epidemiology. - 2019. - Т. 48. - N 3. - p.
807-816.

(54) Способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6

(57) Реферат:

Изобретение относится к области молекулярной биологии. Описан Способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ генетических маркеров rs7910927 гена JMJD1C, rs10454142 гена PPP1R21, rs17496332 гена PRMT6.

Технический результат заключается в получении критериев оценки повышенного риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о генетических маркерах rs7910927 гена JMJD1C, rs10454142 гена PPP1R21, rs17496332 гена PRMT6. 3 ил., 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/48 (2024.08); G01N 33/50 (2024.08); C12Q 1/68 (2024.08)

(21)(22) Application: **2024103848, 15.02.2024**

(24) Effective date for property rights:
15.02.2024

Registration date:
19.11.2024

Priority:

(22) Date of filing: **15.02.2024**

(45) Date of publication: **19.11.2024 Bull. № 32**

Mail address:
**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Shevtsova Irina Vladimirovna**

(72) Inventor(s):

**Churnosov Mikhail Ivanovich (RU),
Pasenov Konstantin Nikolaevich (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),
Churnosova Mariia Mikhailovna (RU),
Ponomarenko Marina Sergeevna (RU),
Churnosov Vladimir Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF DEVELOPING BREAST CANCER IN WOMEN WITH OBESITY BASED ON DATA ON POLYMORPHISM OF GENES JMJD1C, PPP1R21 AND PRMT6**

(57) Abstract:

FIELD: molecular biology.

SUBSTANCE: described is a method for predicting the risk of developing breast cancer in obese women based on JMJD1C, PPP1R21 and PRMT6 gene polymorphism, involving extraction of DNA from peripheral venous blood, analysis of genetic markers rs7910927 of the JMJD1C gene, rs10454142 of the PPP1R21 gene, rs17496332 of the PRMT6 gene.

EFFECT: obtaining criteria for assessing an increased risk of developing breast cancer in women with obesity of Russian nationality, natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation, based on data on genetic markers rs7910927 of the JMJD1C gene, rs10454142 of the PPP1R21 gene, rs17496332 of the PRMT6 gene.

1 cl, 3 dwg, 1 tbl, 4 ex

**C 1
7
9
4
0
4
6
7
2
8
3
0
4
6
7
R U**

**R U
2 8 3 0 4 6 7
C 1**

Изобретение относится к области медицины, в частности к клинической онкологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике и может быть использовано для прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6.

5 Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире [Информационные материалы ВОЗ, 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>]. На сегодня, есть множество данных, показывающих влияние образа жизни и факторов окружающей среды на развитие рака молочной железы. К таким факторам можно отнести диету с высоким содержанием жиров, употребление алкоголя, недостаточная физическая активность. Эти факторы поддаются коррекции, что влечет за собой снижение заболеваемости и смертности [А.Б. Шертаева, Д.А. Оспанова, А.М. Гржибовский, А.С. Аубакирова, Т.Р. Фазылов. Факторы риска развития рака молочной железы / Вестник КазНМУ №1.- 2022. С. 192-202].

15 Известно, что генетические факторы и факторы окружающей среды, действующие вместе, значительно повышают риск заболеваемости раком молочной железы. К факторам окружающей среды и поведенческим факторам зачастую относят: ионизирующее излучение, гормональная терапия, репродуктивное поведение (например, поздний возраст первых родов) [Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing breast cancer risk models in Marin County, a population with high rates of delayed childbirth. Clin Breast Cancer. 2014;14(3):212-220.e1. doi:10.1016/j.clbc.2013.11.003], алкоголь, диетические факторы, ожирение и недостаточная физическая активность [Coughlin SS, Smith SA. The Impact of the Natural, Social, Built, and Policy Environments on Breast Cancer. J Environ Health Sci. 2015;1(3):10.15436/2378-6841.15.020. doi:10.15436/2378-6841.15.020]. Чрезмерное употребление калорийных блюд ведет к увеличению веса и, в конечном итоге, к ожирению, которое связано с повышенным риском развития рака [Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. Iran J Cancer Prev. 2013;6(4):186-194].

30 Ожирением, определяемым сегодня как индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, страдают более 13% взрослого населения планеты, что составляет более 600 млн человек [World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization, 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]. Избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенным риском развития рака пищевода, желудка, щитовидной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, прямой кишки, матки, предстательной железы, желчного пузыря, яичников, молочной железы [World Cancer Research Fund (WCRF). Continuous Update Project: 2016. London: WCRF International, 2016].

35 Увеличение ИМТ на 5 кг/м^2 повышает риск развития рака молочной железы на 12% [Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371:569-78].

40 Женщины с избыточной массой тела и РМЖ имеют худшие результаты онкоспецифической выживаемости [Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2010;123:627–35.]. Ожирение связано с повышением риска смерти от РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе [Chan D.S., Vieira A.R., Aune D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol 2014;25:1901-14].

РМЖ с генетических позиций (близнецовые, семейные, ассоциативные, полно-геномные (GWAS) исследования) активно изучается в последние десятилетия. По этому

вопросу накоплен значительный фактический материал, убедительно показывающий существенный вклад наследственных факторов в подверженность к заболеванию [Shiovitz S. et al., 2015; Lilyquist J. et al., 2018]. Согласно данным крупномасштабных близнецовых исследований, выполненных в европейских популяциях и включающих материалы о нескольких сотнях [Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries [published correction appears in JAMA. 2016 Feb 23;315(8):822]. JAMA. 2016;315(1):68-76. doi:10.1001/jama.2015.17703] тысяч пар близнецов, вклад «генетики» в развитие РМЖ составляет 31%.

Одной из важных задач современной онкологии является изучение причин и механизмов развития рака молочной железы, среди которых значимую роль играют генетические факторы.

В Российской Федерации исследования вовлеченности генетических маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6 единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 в развитии рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6 отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2023 гг. Анализ документов производился по направлению: способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6. Источники информации: сайты Федерального института промышленной собственности <http://fips.ru>.

В изученной научно-медицинской и доступной патентной литературе авторами не было обнаружено способа прогнозирования повышенного риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о генетических маркерах rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6.

Известен патент RU №2642623 (опубл. 25.01.2018), в котором описан способ прогнозирования риска развития злокачественного новообразования или диагностики злокачественного новообразования у особи женского пола. Изобретение относится к диагностике, в частности способу прогнозирования риска развития рака молочной железы у особи женского пола, которая не страдает от рака молочной железы. Способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у особи женского пола, которая не страдает от рака молочной железы, включает: определение уровня про-нейротензина 1-117 с аминокислотной последовательностью, представленной на SEQ ID No. 5, или его фрагментов из по меньшей мере 5 аминокислот, или пептидов, содержащих этот про-нейротензин 1-117, в полученной из указанной особи женского пола биологической жидкости, выбранной из группы, включающей кровь, сыворотку, плазму, мочу, цереброспинальную жидкость и слюну, где уровень про-нейротензина 1-117 определяют натошак; и корреляцию указанного уровня про-нейротензина 1-117 или его фрагментов или пептидов, содержащих про-нейротензин 1-117, с риском развития рака молочной железы, где повышенный уровень является прогностическим для повышенного риска развития рака молочной железы. Вышеописанный способ позволяет эффективно прогнозировать риск развития рака молочной железы у особи женского пола. Недостатками данного технического решения являются трудоемкость метода для его реализации, инвазивность и потенциальная травматичность, особенно при заборе

цереброспинальной жидкости в процессе спинальной пункции.

Известен патент RU №2717148 (опубл. 18.03.2020), в котором описан способ отбора женщин в группу риска по развитию рака молочной железы в перименопаузальном периоде. Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть
5 использовано для отбора женщин в группу риска развития рака молочной железы в перименопаузальном периоде. Проводят сбор анамнестических данных. Выявляют женщин в возрасте от 44 до 58 лет, имеющих не менее двух родов и не более 1 аборта в анамнезе, устанавливают возраст наступления первой беременности и пол рожденных детей. Если первые роды наступили в возрасте 23 лет и закончились рождением ребенка
10 мужского пола, а вторые роды - рождением ребенка женского пола, дополнительно определяют в суточной моче уровень метаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), рассчитывают их соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1. Если выявляют значение индекса 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 1,64 и менее, то данную женщину относят в группу высокого риска по развитию рака молочной железы. Способ
15 обеспечивает простой экспресс-метод определения риска развития рака молочной железы у женщин в перименопаузальном периоде за счет анализа анамнестических данных и определения в суточной моче уровня метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1. Недостатками данного технического решения являются инвазивность метода, и ограниченность временных рамок его использования (метод эффективен только в
20 менопаузальном периоде), не учитываются генетические данные.

Известен патент RU №2671578 (опубл. 02.11.2018), в котором описан способ прогнозирования риска возникновения рака или диагностирования рака у женщины. Изобретение относится к медицине и касается способа прогнозирования риска
25 возникновения рака молочной железы или рака легких у женщины, которая не страдает раком, включающего определение уровня проэнкефалина или его фрагментов, состоящих по меньшей мере из 5 аминокислот, в общей воде организма, взятой у
указанной женщины, и установление корреляции между указанным уровнем проэнкефалина (PENK) или его фрагментов и риском возникновения рака молочной
30 железы или рака легких. При этом пониженный уровень является прогностическим критерием повышенного риска возникновения рака молочной железы или рака легких. Изобретение обеспечивает эффективный способ прогнозирования риска возникновения
рака молочной железы или рака легких у женщины, которая не страдает раком. Недостатками данного технического решения являются трудоемкость и высокая
себестоимость метода, заключающаяся в необходимости использования специальных
35 биохимических наборов, имеющих высокую стоимость и недоступных для амбулаторно-поликлинического звена.

Известен патент RU №2480763 (опубл. 27.04.2013), в котором описан способ прогнозирования риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с генитальным эндометриозом. Настоящее изобретение относится к области
40 медицины, в частности к молекулярно-генетическим исследованиям, и описывает способ прогнозирования риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с генитальным эндометриозом, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, определение полиморфизма гена рецептора фактора некроза опухоли
 α 1-го типа (+36 A/G TNFR1), причем при выявлении генотипов +36 AA TNFR1 и +36
45 AG TNFR1 прогнозируют высокий риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы при генитальном эндометриозе. Использование способа позволяет прогнозировать риск возникновения доброкачественной гиперплазии молочной железы среди больных генитальным эндометриозом и на основании этого определять

дальнейшую тактику ведения пациенток с генитальным эндометриозом. Недостатком известного способа является то, что он включают данные только об одном полиморфном локусе.

В патенте RU №2522501 (опубл. 20.07.2014) описан способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Изобретение относится к области медицины, в частности, к клинической онкологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике и может быть использовано для прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Способ характеризуется тем, что проводят амплификацию коротких фрагментов гена BLM протяженностью до 200 п.о., с последующим высокоразрешающим плавлением, включающим оптимизированный для гена BLM этап формирования гетеродуплексов: быстрый нагрев до 95°C и медленное снижение температуры до 50°C; выбирают один фрагмент с абберрантным профилем плавления для секвенирования, секвенируют выбранный фрагмент и при выявлении мутации гена BLM прогнозируют наследственную предрасположенность к раку молочной железы. Способ повышает точность детекции мутации, прост в исполнении и высокоинформативен: позволяет выявлять до 100% мутаций в гене BLM. Недостатком этого способа является его трудоемкость, он не учитывает роль генетических полиморфизмов.

Известен патент RU №2795244 (опубл. 02.05.2023) описан способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением. Изобретение относится к медицине, а именно к клинической онкологии, медицинской генетике, молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин с ожирением русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона России. Осуществляют забор периферической венозной крови. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфных локусов гена MMP-9. При выявлении гаплотипа AGC полиморфных локусов rs17576-rs3787268-rs2250889 гена MMP-9 прогнозируют высокий риск развития РМЖ у женщин с ожирением. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки риска развития РМЖ у пациенток русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных локусах rs17576-rs3787268-rs2250889 гена MMP-9.

Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6: rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6.

Технический результат использования изобретения – получение критериев оценки повышенного риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением русской национальности, уроженок Центрально- Черноземного региона РФ, на основе данных о генетических маркерах rs7910927 гена JMJD1C, rs10454142 гена PPP1R21, rs17496332 гена PRMT6, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- анализ полиморфизмов rs7910927 гена JMJD1C, rs10454142 гена PPP1R21, rs17496332 гена PRMT6;
- прогнозирование повышенного риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6 при выявлении комбинации генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C, rs10454142-CC гена PPP1R21, rs17496332-AG гена PRMT6.

Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования риска развития рака молочной железы у пациенток на основе данных о комбинации генотипов rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6.

5 Способ осуществляют следующим образом.

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляют методом фенольно-хлороформной экстракции (Miller, S. A. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S. A. Miller, D. D. Dykes, H. F. Polesky // Nucleic Acids. Res. – 1988. – Vol. 16, № 3. – P. 1215) в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови с ЭДТА добавляют 25 мл лизирующего буфера, содержащего 320мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-HCl (pH=7,6). Полученную смесь перемешивают и центрифугируют при 4°C, 4000 об/мин в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, к осадку добавляют 4 мл раствора, содержащего 25 мМ ЭДТА (pH=8,0) и 75 мМ NaCl, ресуспензируют. Затем прибавляют 0,4 мл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10мг/мл) и инкубируют образец при 37°C в течение 16 часов.

На втором этапе из полученного лизата последовательно проводят экстракцию ДНК равными объемами фенола, фенол-хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 минут. После каждого центрифугирования производят отбор водной фазы. ДНК осаждают из раствора двумя объемами охлажденного 96% этанола. После лиофилизации полученную ДНК растворяют в бидистиллированной, деионизованной воде и хранят при -20°C.

Анализ полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (синтезированы в ООО «Тест - Ген» (Ульяновск)).

Аmplification геномной ДНК производилась в реакционной смеси, суммарным объемом 10 мкл, включающей смесь для ПЦР rs7910927 гена JMJD1C или rs10454142 гена PPP1R21 или rs17496332 гена PRMT6 – 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода – 3мкл.

Генотипирование исследуемых образцов осуществлялось с использованием программного обеспечения «CFX-Manager™» методом дискриминации аллелей по величинам относительных единиц флуоресценции (ОЕФ) (фиг. 1, фиг. 2, фиг. 3).

Изобретение характеризуется фигурами:

35 Фиг. 1 – Визуализация дискриминации генотипов rs7910927 JMJD1C (где ● - гомозиготы GG, ▲ - гетерозиготы GT, ■ - гомозиготы TT, ◆ - неопределённый образец).

Фиг. 2 – Визуализация дискриминации генотипов rs10454142 PPP1R21 (где ● - гомозиготы TT, ▲ - гетерозиготы TC, ■ - гомозиготы CC, ◆ - неопределённый образец).

40 Фиг. 3 – Визуализация дискриминации генотипов rs17496332 PRMT6 (где ● - гомозиготы AA, ▲ - гетерозиготы AG, ■ - гомозиготы GG, ◆ - неопределённый образец).

На следующем этапе работы, моделировались в программном комплексе MB-MDR (доступ-<https://github.com/imbs-hl/mbmdR>) межлокусные взаимодействия, имеющие рисковое значения для РМЖ (проводился учет ковариат и выполнялись пермутационные процедуры). Оценивались модели с участием 2-,3-,4-,5- локусов. При этом с целью снижения вероятности ложноположительных результатов для «выделения» наиболее значимых моделей, детерминирующих риск развития заболевания (на каждом уровне мы отбирали 2-3 наиболее значимые модели), на этапе отбора моделей для

пермутационного тестирования, нами дополнительно была введена поправка Бонферрони с учетом возможных комбинаций 3 рассматриваемых локусов: для 2-локусных моделей в качестве «порогового» уровня был установлен показатель $p=0,05/36 = 1,39 \cdot 10^{-3}$, для 3-локусных - $p=0,05/84 = 5,95 \cdot 10^{-4}$, для 4-локусных - $p=0,05/126 = 3,97 \cdot 10^{-4}$, для 5-локусных - $p=0,05/126 = 3,97 \cdot 10^{-4}$. Визуализация межлокусных взаимодействий, связанных с РМЖ, была проведена с применением программы MDR (доступ-<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>).

Возможность использования предложенного способа для оценки прогнозирования риска развития РМЖ у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6, подтверждает анализ результатов наблюдений 372 пациенток, из них 119 больные с ожирением и 253 женщины с ожирением контрольной группы (Таблица 1). Возрастные характеристики больных и контроля были сопоставимы. В выборки для исследования включались (критерии включения): 1) пациентки русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ, не имеющие родства между собой и проживающие в Белгородской области (Чурносов М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях // Генетика. 2008. Т. 44. № 8. С. 1117-1125), добровольно согласившиеся на проведение исследования; 2) в группу больных включались пациентки только после установления диагноза заболевания РМЖ, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных (в т.ч. морфологических) методов обследования.

Таблица 1 – Клиническая и клинико-anamnestическая характеристика изученных групп больных и контроля в зависимости от наличия/отсутствия ожирения

Характеристики	ИМТ ≥ 30		
	Больные, % (n)	Контроль, % (n)	<i>p</i>
N	119	253	-
Возраст, лет (мин.-макс.)	58,97 \pm 10,67 (33–84)	58,01 \pm 10,01 (30–80)	0,22
<50 лет	26,89 (32)	27,67 (70)	0,98
>50 лет	73,11 (87)	72,73 (183)	
ИМТ (кг/м ²)	34,95 \pm 4,76	33,12 \pm 4,04	0,001

Обследование больных РМЖ проводилось на базе поликлинического и химиотерапевтического отделений Белгородского областного онкологического диспансера; формирование контрольной группы (без клинико-anamnestических признаков РМЖ) проводилось на базе перинатального центра БОКБ Святителя Иоасафа (в ходе проф. осмотров).

Все больные РМЖ и женщины контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании (проведение исследования было согласовано с этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ»).

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось на кафедре медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ».

При изучении SNP x SNP взаимодействий установлена генетическая модель, включающая наличие значимой трехлокусной модели, вовлеченную в формирование

РМЖ у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6, является rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 ($p_{perm} \leq 0,001$). С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации rs7910927-GG гена JMJD1C - rs10454142-CC гена PPP1R21- rs17496332-AG гена PRMT6 ($\beta = 1,983$ $p = 0,042$), имеющая рисковую направленность.

В качестве примеров конкретного применения разработанного способа проведено генетическое обследование женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой: проведено генетическое исследование по локусам rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6.

У пациентки Ж. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 была выявлена комбинация генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C - rs10454142-CC гена PPP1R21- rs17496332-AG гена PRMT6, что позволило отнести пациентку в группу больных с риском развития РМЖ у женщин с ожирением. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз РМЖ у пациентки.

У пациентки Е. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 была выявлена комбинация генотипов rs7910927-GT гена JMJD1C - rs10454142-TC гена PPP1R21- rs17496332-AA гена PRMT6, что позволило отнести пациентку в группу пациенток с низким риском развития РМЖ у женщин с ожирением. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз у пациентки.

У пациентки Ю. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 была выявлена комбинация генотипов rs7910927-TT гена JMJD1C - rs10454142-TT гена PPP1R21- rs17496332-AG гена PRMT6, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития РМЖ у женщин с ожирением. Дальнейшее наблюдение не подтвердило диагноз РМЖ у пациентки.

У пациентки Р. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs10454142 гена PPP1R21- rs17496332 гена PRMT6 была выявлена комбинация генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C - rs10454142-TT гена PPP1R21- rs17496332-GG гена PRMT6, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития РМЖ у женщин с ожирением. При дальнейшем наблюдении диагноз РМЖ у пациентки Р. не подтвердился.

Применение данного способа позволит на доклиническом этапе формировать среди женщин группы риска и своевременно реализовывать в этих группах необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития РМЖ у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ генетических маркеров rs7910927 гена JMJD1C, rs10454142 гена PPP1R21, rs17496332 гена PRMT6, прогнозирование высокого риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением на основе данных о полиморфизме генов JMJD1C, PPP1R21 и PRMT6, при

выявлении комбинации генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C, rs10454142-CC гена PPP1R21, rs17496332-AG гена PRMT6.

5

10

15

20

25

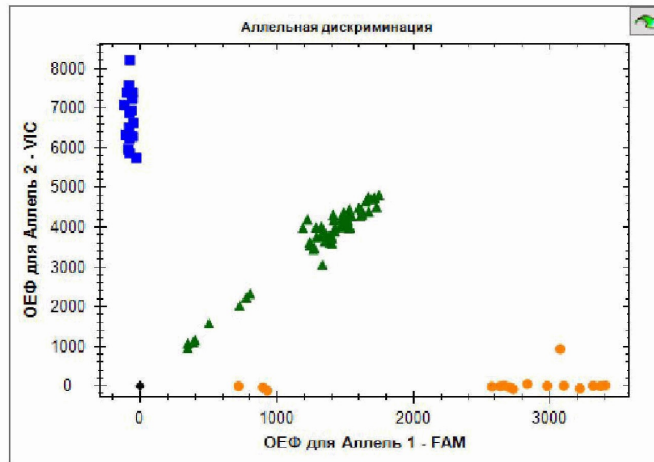
30

35

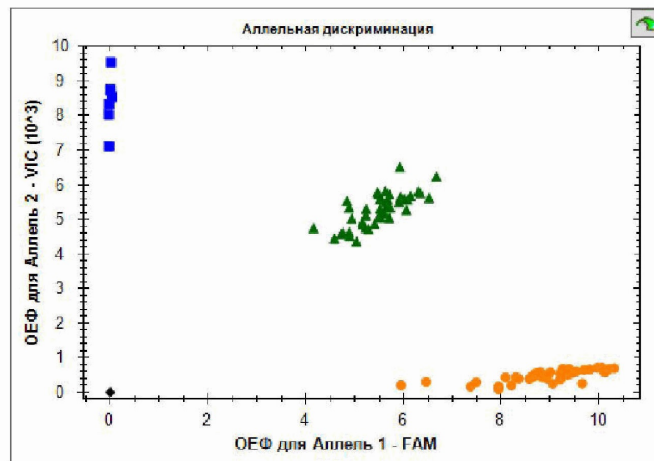
40

45

1

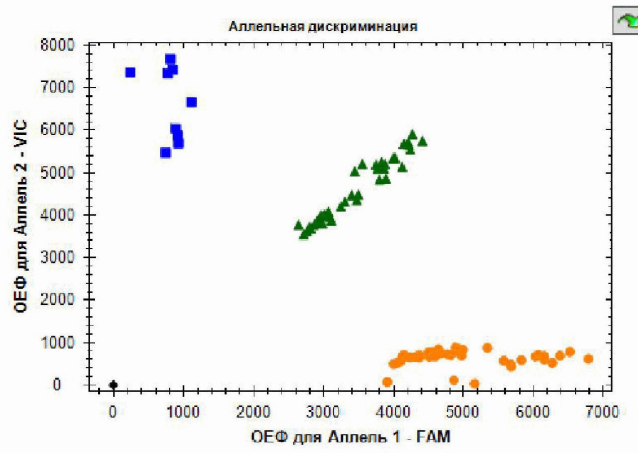


Фигура 1



Фигура 2

2



Фигура 3