



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

G01N 33/58 (2006.01)

C12Q 1/6806 (2018.01)

C12Q 1/6827 (2018.01)

C12Q 1/686 (2018.01)

C12Q 1/6876 (2018.01)

C12Q 1/6886 (2018.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/582 (2024.08); C12Q 1/6806 (2024.08); C12Q 1/6827 (2024.08); C12Q 1/686 (2024.08); C12Q 1/6876 (2024.08); C12Q 1/6886 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2024107952, 27.03.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2024

Дата регистрации:

18.11.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.03.2024

(45) Опубликовано: 18.11.2024 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),
Решетников Евгений Александрович (RU),
Елыкова Анна Владимировна (RU),
Пономаренко Ирина Васильевна (RU),
Чурносова Мария Михайловна (RU),
Пономаренко Марина Сергеевна (RU),
Чурносов Владимир Иванович (RU),
Решетникова Юлия Николаевна (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 2012120249 А, 27.01.2014. WO
2012149014 А1, 01.11.2012. МИРЗОЕВА Д.С.
Степень злокачественности опухоли как
прогностический фактор диссеминации рака
молочной железы. ДАН РТ. 2016; 59(3-4): 175-
179.

(54) Способ прогнозирования риска развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к клинической онкологии, медицинской генетике и молекулярной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования риска развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ. Из периферической венозной крови выделяют ДНК. Проводят анализ полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C, rs440837 гена ZBTB10 и rs10454142 гена PPP1R21. При выявлении

комбинации генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21 прогнозируют высокий риск развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы. Способ обеспечивает получение новых критериев оценки повышенного риска развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы у женщин русской национальности, уроженок Центрально-Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных маркерах rs7910927 JMJD1C - rs440837 ZBTB10 - rs10454142 PPP1R21.

R U 2 8 3 0 3 5 2 C 1

R U 2 8 3 0 3 5 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/58 (2006.01)
C12Q 1/6806 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/686 (2018.01)
C12Q 1/6876 (2018.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/582 (2024.08); *C12Q 1/6806* (2024.08); *C12Q 1/6827* (2024.08); *C12Q 1/686* (2024.08); *C12Q 1/6876* (2024.08); *C12Q 1/6886* (2024.08)

(21)(22) Application: **2024107952, 27.03.2024**

(24) Effective date for property rights:
27.03.2024

Registration date:
18.11.2024

Priority:

(22) Date of filing: **27.03.2024**

(45) Date of publication: **18.11.2024 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),
Reshetnikov Evgenii Aleksandrovich (RU),
Elykova Anna Vladimirovna (RU),
Ponomarenko Irina Vasilevna (RU),
Churnosova Mariia Mikhailovna (RU),
Ponomarenko Marina Sergeevna (RU),
Churnosov Vladimir Ivanovich (RU),
Reshetnikova Iuliia Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD FOR PREDICTING RISK OF GRADE 3 MALIGNANCY OF TUMOR CELLS IN BREAST CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to clinical oncology, medical genetics and molecular diagnostics, and can be used to predict the risk of developing grade 3 malignant cells in breast cancer in Russian women who are natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation. DNA is recovered from peripheral venous blood. Analysis of polymorphic markers rs7910927 of the JMJD1C gene, rs440837 of the ZBTB10 gene and rs10454142 of the PPP1R21 gene. When detecting a combination of genotypes rs7910927-GG of the JMJD1C gene—rs440837-AG of

the ZBTB10 gene—rs10454142-CC of the PPP1R21 gene high risk of developing grade 3 malignant cells in breast cancer is predicted.

EFFECT: method provides obtaining new criteria for assessing an increased risk of developing grade 3 malignant cells in breast cancer in women of Russian nationality, natives of the Central Black Earth Region of the Russian Federation, based on data on polymorphic markers rs7910927 JMJD1C—rs440837 ZBTB10—rs10454142 PPP1R21.

1 cl, 3 dwg, 5 ex

RU 2 830 352 C1

RU 2 830 352 C1

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 3-й степени злокачественности у женщин.

5 Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль у женского населения, происходящую из эпителия молочной железы [Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(6):524-541. doi:10.3322/caac.21754]. Согласно статистическим материалам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) РМЖ является наиболее частым раком
10 - в 2020 г. в мире на учете состояло 7,8 миллионов женщин, у которых за последние пять лет было диагностировано данное заболевание и число утраченных лет здоровой жизни (DALYs) женщин с этим диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака [Информационные материалы ВОЗ, 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>].

15 Эпидемиологические данные, полученные Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) ВОЗ на основе исследования 36 различных опухолей в 185 странах мира, показывают, что в 2020 году во всем мире было зарегистрировано более 2,261 миллионов новых случаев РМЖ (11,7% от всех случаев рака) и почти 685 тыс. смертей от этого заболевания (6,9% от всех случаев рака)
20 [Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71:209-249. doi: 10.3322/caac.21660.]. Не менее важно и то, что более чем в 1/3 случаев РМЖ диагностируется на III и IV стадиях процесса, когда прогноз для жизни становится крайне неблагоприятным [Величко С.А.,
25 Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В. Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (1): 13-19]. Пациенты с РМЖ с известной стадией обычно диагностируются рано в 79-87% случаев (I или II стадия), при этом 13-21% диагнозов ставятся на поздней стадии (III или IV стадия). До 7%
30 пациентов с РМЖ имеют метастазы на момент постановки диагноза (IV стадия) [Cancer | Detect Cancer Early | Health Topics | ISD Scotland. <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Detect-Cancer-Early/>. Accessed 24 Apr 2020.].

Согласно данным Cancer Research UK. Risk factors for breast cancer (2020) [Cancer Research UK. Risk factors for breast cancer. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/risks-causes/risk-factors>] выделяют более 20 факторов возникновения
35 и развития РМЖ, большинство из которых включены в современные модели расчета рисков изучаемого заболевания (Gail, Tyrer-Cusick, Rosner Colditz BCRA1, BCPR0, and BOADICEA) [Olsson HL and Olsson ML (2020) The Menstrual Cycle and Risk of Breast Cancer: A Review. Front. Oncol. 10:21. doi: 10.3389/fonc.2020.00021].

40 Однако, следует отметить, что подавляющее большинство этих исследований выполнено зарубежными учеными, тогда как в Российской Федерации подобные исследования единичны. Также следует отметить, что полученные в разных популяциях результаты нередко отличаются между собой, что может быть обусловлено как
45 этиопатогенетическими особенностями возникновения и течения РМЖ у индивидуумов из различных этнотерриториальных групп народонаселения, так и разным дизайном исследований.

Одной из важных задач современной онкологии является изучение причин и механизмов развития рака молочной железы 3-й степени злокачественности у женщин,

среди которых значимую роль играют генетические факторы.

В Российской Федерации исследования вовлеченности генетических маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 в формирование 5
предрасположенности к РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин единичны и фрагментарны, а данные о роли генетических вариантов в развитии РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин отсутствуют.

Для оценки сложившейся патентной ситуации был выполнен поиск по охраняемым документам за период с 1990 по 2023 гг. Анализ документов производился по 10
направлению: способ прогнозирования риска развития рака молочной железы 3-й степени злокачественности у женщин. 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 РМЖ 3-й 15
степени злокачественности у женщин на основе данных о полиморфных маркерах rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21.

Известен патент RU №2642623 (опубл. 25.01.2018), в котором описан способ прогнозирования риска развития злокачественного новообразования или диагностики 20
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 25
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 30
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 35
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 40
женщин в группу риска по развитию рака молочной железы в перименопаузальном периоде. Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для отбора женщин в группу риска развития рака молочной железы в перименопаузальном периоде. Проводят сбор анамнестических данных. Выявляют 45
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 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 50
женщину относят в группу высокого риска по развитию рака молочной железы. Способ

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 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 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 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 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 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 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 включает 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.

5 Известен патент RU №2795100 (опубл. 28.04.2023), в котором описан Способ прогнозирования повышенного риска развития рака молочной железы 1-2 стадий у женщин на основе полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 9, который осуществляют путем выделения ДНК из периферической венозной крови, анализа генетических полиморфизмов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577
10 гена MMP-9, которые являются прогностически значимыми факторами развития РМЖ. Гаплотип TCGGCG полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 гена MMP-9 является фактором риска развития рака молочной железы 1-2 стадий у женщин.

15 Задачей настоящего исследования является расширение арсенала способов диагностики, а именно создание способа прогнозирования повышенного риска развития рака молочной железы 3-й степени злокачественности у женщин на основе данных о полиморфных маркерах rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21.

20 Технический результат использования изобретения - получение критериев оценки повышенного риска развития рака молочной железы у женщин русской национальности, уроженок Центрально - Черноземного региона РФ, на основе данных о полиморфных маркерах rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21, включающий:

- выделение ДНК из периферической венозной крови;
- 25 - анализ полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21;
- прогнозирование повышенного риска развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин при выявлении комбинации генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21.

30 Новизна и изобретательский уровень заключаются в том, что из уровня техники не известна возможность прогнозирования риска развития рака молочной железы 3-й степени злокачественности у пациенток на основе данных о комбинации генотипов rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21.

Способ осуществляют следующим образом:

35 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
40 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.

45 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 - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 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-GG гена JMJD1C или rs440837-AG гена ZBTB10 или rs10454142-CC гена PPP1R21 - 4 мкл, Taq-полимеразу - 2 мкл, исследуемый образец (~30 нг ДНК/мкл) - 1 мкл, деионизованная вода - 3 мкл.

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:

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

Фиг. 2 - Визуализация дискриминации генотипов rs440837 ZBTB10 (где ● - гомозиготы AA, ▲ - гетерозиготы AG, ■ - гомозиготы GG, ◆ - неопределенный образец).

Фиг. 3 - Визуализация дискриминации генотипов rs10454142 PPP1R21 (где ● - гомозиготы TT, ▲ - гетерозиготы TC, ■ - гомозиготы CC, ◆ - неопределенный 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-х локусных моделей в качестве «порогового» уровня был установлен показатель $p=0,05/36 = 1,39 \cdot 10^{-3}$, для 3-х локусных - $p=0,05/84 = 5,95 \cdot 10^{-4}$, для 4-х локусных - $p=0,05/126 = 3,97 \cdot 10^{-4}$, для 5-ти 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/>).

По степени злокачественности больные РМЖ сгруппированы в 2 подгруппы - 1-2-ой степеней злокачественности (в нее вошли 155 пациенток с 2 -ой степенью злокачественности и 2 пациентки с 1-ой степенью злокачественности, итого суммарно $n=157$) и 3-я степень злокачественности ($n=114$). Возрастные характеристики пациенток 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 (Чурносоев М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генотип 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.

Обследование больных РМЖ проводилось на базе поликлинического и химиотерапевтического отделений Белгородского областного онкологического диспансера.

5 Все больные 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».

10 При изучении SNP x SNP взаимодействий установлена генетическая модель, включающая наличие значимой трехлокусной модели, вовлеченную в формирование РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин, является rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 ($p_{perm} \leq 0,001$). С развитием заболевания наиболее значимая ассоциация выявлена для комбинации rs7910927-GG гена JMJD1C -
15 rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21 ($\beta = 1,299$; $p = 0,032$), 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
20 генетическое исследование по локусам rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21.

У пациентки Э. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 была выявлена комбинация генотипов
25 rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21, что позволило отнести пациентку в группу больных с риском развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин. Дальнейшее наблюдение подтвердило диагноз РМЖ 3-й степени у пациентки.

У пациентки С. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 была выявлена комбинация генотипов
30 rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AA гена ZBTB10 - rs10454142-TC гена PPP1R21, что позволило отнести пациентку в группу пациенток с низким риском развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин. Дальнейшее наблюдение не подтвердило
35 диагноз у пациентки.

У пациентки А. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 была выявлена комбинация генотипов
40 rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21, что позволило отнести пациентку в группу больных с риском развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин. Повторное обследование пациентки подтвердило обоснованность прогноза.

У пациентки Л. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 была выявлена комбинация генотипов
45 rs7910927-TT гена JMJD1C - rs440837-AA гена ZBTB10 - rs10454142-TT гена PPP1R21, что позволило отнести пациентку в группу больных с низким риском развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин. Дальнейшее наблюдение не подтвердило

диагноз РМЖ 3-й степени у пациентки.

У пациентки Ш. была взята венозная кровь, проведено генотипирование ДНК-маркеров, при анализе вовлеченности полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C - rs440837 гена ZBTB10 - rs10454142 гена PPP1R21 была выявлена комбинация генотипов rs7910927-ТТ гена JMJD1C - rs440837-GG гена ZBTB10 - rs10454142-ТТ гена PPP1R21, что позволило отнести пациентку в группу индивидуумов с низким риском развития РМЖ 3-й степени злокачественности у женщин. При дальнейшем наблюдении диагноз РМЖ у пациентки Ш. 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 3-й степени злокачественности у женщин.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы у женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья РФ, включающий выделение ДНК из периферической венозной крови, анализ полиморфных маркеров rs7910927 гена JMJD1C, rs440837 гена ZBTB10 и rs10454142 гена PPP1R21, где при выявлении комбинации генотипов rs7910927-GG гена JMJD1C - rs440837-AG гена ZBTB10 - rs10454142-CC гена PPP1R21 прогнозируют высокий риск развития 3 степени злокачественности опухолевых клеток при раке молочной железы у женщин.

25

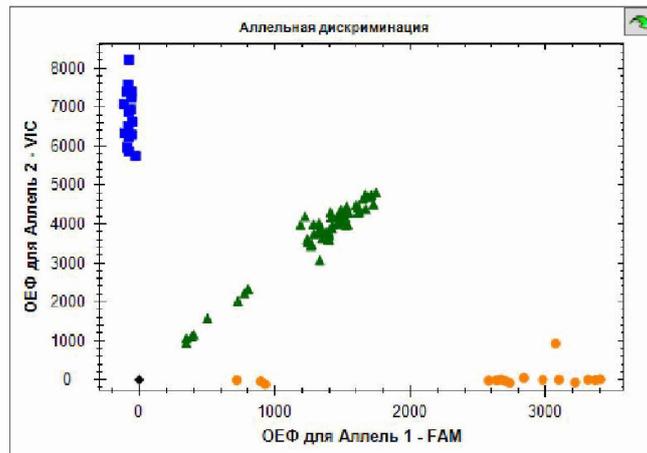
30

35

40

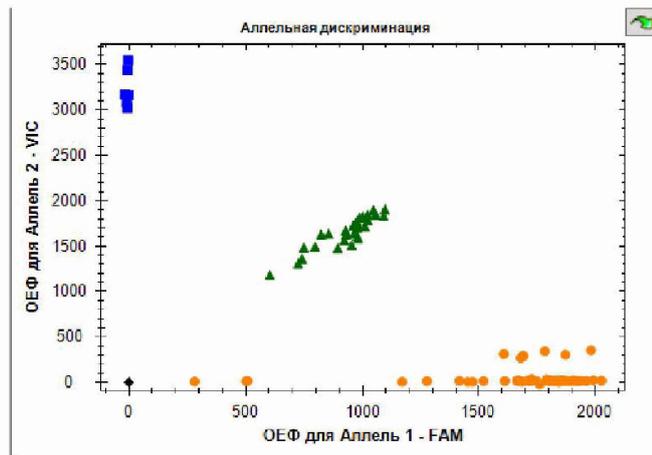
45

1

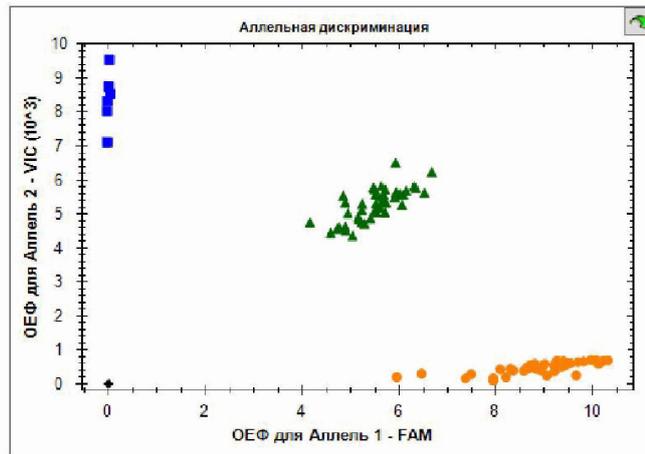


Фиг. 1

2



Фиг. 2



Фиг. 3