

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА CHEK2 ILE157THR С ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ (ER, PR, HER2/NEU, KI-67) У ПАЦИЕНТОК УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Худойбердиева Н.В.

Худойбердиева Нилуфар Валиевна - ассистент,
кафедра медицины,
Университет Альфраганус,
независимый исследователь
Национальный университет Узбекистана,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: онкологические заболевания относятся к числу патологий, которые обладают одними из самых высоких показателей смертности в мире. Такая эпидемиологическая ситуация обуславливает необходимость глубокого и системного изучения молекулярно-генетических факторов, участвующих в их этиологии и патогенезе. Одним из таких факторов является ген-онкосупрессор Chek2 средней пенетрантности, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК. Целью данного исследования стало изучение ассоциации между полиморфизмом Ile157Thr гена Chek2 и иммуногистохимическими маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67), а также оценка их прогностического и диагностического значения. Важно подчеркнуть, что данное исследование впервые проведено на узбекской популяции, что определяет его научную новизну и значимость для региональной онкологической генетики.

Ключевые слова: Chek2, polymorfizm, Ile157Thr, репарация ДНК, онкология.

ASSOCIATION OF CHEK2 ILE157THR POLYMORPHISM WITH THE IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE (ER, PR, HER2/NEU, KI-67) IN FEMALE PATIENTS OF THE UZBEK POPULATION

Khudoiberdiyeva N.V.

Khudoiberdiyeva Nilufar Valieva - assistant,
DEPARTMENT OF MEDICINE,
ALFRAGANUS UNIVERSITY,
Independent Researcher
NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: Oncological diseases are among the pathologies with the highest mortality rates worldwide. This epidemiological situation underscores the need for an in-depth and systematic study of the molecular-genetic factors involved in their etiology and pathogenesis. One such factor is the medium-penetrance tumor suppressor gene Chek2, which plays a key role in cell-cycle regulation and DNA repair. The aim of this study was to investigate the association between the Chek2 Ile157Thr polymorphism and immunohistochemical markers (ER, PR, HER2/neu, Ki-67), as well as to evaluate their prognostic and diagnostic significance. Importantly, this research was conducted for the first time in the Uzbek population, highlighting its scientific novelty and relevance for regional oncogenetics.

Keywords: Chek2, polymorphism, Ile157Thr, DNA repair, oncology.

Введение. За последние десятилетия роль генетических факторов в патогенезе онкологических заболеваний привлекает всё больше внимания исследователей (1). Молекулярные механизмы, связанные с нарушениями стабильности генома, угнетающими мутациями генов-супрессоров и дефектами репарации ДНК, определяют индивидуальную предрасположенность к развитию рака (2–6). Изучение мутаций в генах репарации, таких как BRCA1, BRCA2, Chek2, PALB2 является одним из ключевых направлений современной онкогенетики (7–9). Выявление таких нарушений позволяет разработать персонализированные стратегии диагностики, профилактики и лечения пациентов. В ходе нашего исследования впервые в узбекской популяции была проведена сравнительная оценка взаимосвязи полиморфизма Ile157Thr гена Chek2 с иммуногистохимическими (ИГХ) показателями у основной группы (n=200) больных раком молочной железы. Установлено, что в исследуемой когорте 192 пациентки (96%) являлись носителями С/С (диким) генотипа, тогда как С/Т гетерозиготный вариант был выявлен лишь у 4% обследованных. Гомозиготный Т/Т генотип в исследуемой выборке не встречался, что указывает на его крайне низкую распространённость в данной популяции. Анализ экспрессии рецептора эстрогенов (ER) показал, что среди пациенток с С/С генотипом 119 (61,9%) имели ER-позитивный статус, а 73 (38,1%) — ER-негативный. Среди носителей С/Т варианта 6 пациенток (75%) оказались ER-позитивными и 2 (25%) — ER-негативными. Следовательно, для 61,9% пациенток с С/С генотипом и 75% носителей С/Т генотипа вероятна эффективность гормонотерапии, тогда как у 38,1% и 25% соответственно отмечается риск отсутствия терапевтического ответа. При сравнении распределения генотипов Ile157Thr с экспрессией прогестероновых рецепторов (PR) были получены аналогичные закономерности. Так, среди женщин с С/С генотипом у 57,3% прогнозируется эффективность PR-направленной гормонотерапии, тогда как у 42,7% отмечается низкая вероятность терапевтического ответа. У носителей С/Т генотипа эффективность PR-ориентированного лечения предполагается у 62,5%, в то время как 37,5% демонстрируют

потенциальную резистентность. Известно, что экспрессия HER2/neu играет ключевую роль при выборе схем таргетной терапии у пациенток с раком молочной железы. Согласно полученным данным, HER2-позитивный статус выявлен у 54 (28,1%) женщин с С/С генотипом и лишь у 1 (12,5%) носительницы С/Т варианта. Это позволяет предположить, что у большинства пациенток с данным полиморфизмом эффективность таргетной анти-HER2 терапии будет ограниченной. При сопоставлении генотипов Ile157Thr с уровнем пролиферативной активности (Ki-67) выявлены статистически значимые различия. Высокий пролиферативный индекс зарегистрирован у 161 (83,9%) пациентки с С/С генотипом и у 6 (75%) носительниц С/Т генотипа. Эти данные указывают на то, что для пациенток, несущих Ile157Thr полиморфизм, предпочтение может быть отдано интенсивным схемам химиотерапевтического лечения, что потенциально повышает вероятность достижения положительного клинического эффекта (таблица 1).

Таблица 1. Ассоциация полиморфизма Ile157Thr гена CHEK2 с ИГХ-маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67).

генотип	n	ER		PR		Her2/neu		Ki67	
		+	-	+	-	+	-	>15%	<15%
С/С	192	119 (61,9%)	73 (38,1%)	110 (57,3%)	82 (42,7%)	54 (28,1%)	138 (71,9%)	161 (83,9%)	31 (16,1%)
С/Т	8	6 (75%)	2 (25%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	6 (75%)	2 (25%)
всего	200	124 (62%)	76 (38%)	115 (57,5%)	85 (42,5%)	56 (28%)	144 (72%)	167 (83,5%)	33 (16,5)

Примечание: знак «+» обозначает позитивный статус, «-» — негативный. Показатель Ki-67 считается позитивным при уровне >15% и негативным при значении <15%. Гомозиготный Т/Т-генотип полиморфизма Ile157Thr не был выявлен ни в основной, ни в контрольной группе.

Связь полиморфизма Ile157Thr гена *Chek2* с онкомаркерами была проанализирована с использованием показателей ОШ (отношение шансов), ОР (относительный риск), 95% доверительного интервала (95% CI), а также критериев χ^2 и р-значения. По полученным результатам, между экспрессией рецептора эстрогенов (ER) и носительством генотипа С/Т статистически значимой ассоциации не выявлено (ОШ = 1,84; 95% CI: 0,36–9,36; ОР = 1,21; 95% CI: 0,80–1,83; χ^2 = 0,56; p = 0,71). Значения ОШ и ОР, близкие к 1, а также широкий доверительный интервал указывают на отсутствие устойчивого влияния С/Т-генотипа на ER-статус. При сравнительном анализе экспрессии рецептора прогестерона (PR) (ОШ = 1,24; 95% CI: 0,29–5,35; ОР = 1,09; 95% CI: 0,63–1,89; χ^2 = 0,09; p = 1,000) статистически значимых различий также не получено. Тем не менее, полученные данные не исключают потенциальной связи между полиморфизмом Ile157Thr и PR-экспрессией, требующей дальнейшего изучения при увеличении выборки. По результатам анализа онкомаркера HER2/neu (ОШ = 0,37; 95% CI: 0,04–3,04; ОР = 0,44; 95% CI: 0,07–2,82; χ^2 = 0,33; p = 0,45), среди носителей С/Т-генотипа наблюдалась тенденция к более низкой частоте HER2-позитивности по сравнению с С/С-группой. Однако выявленные различия оказались статистически незначимыми, что свидетельствует об отсутствии достоверного влияния вариантов Ile157Thr на HER2-статус.

Наиболее высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 (85%) был зарегистрирован у пациенток с С/Т генотипом. Несмотря на это, результаты статистического анализа (ОШ = 0,58; 95% CI: 0,11–3,00; ОР = 0,89; 95% CI: 0,60–?; χ^2 = 0,44; p = 0,51) не позволили подтвердить наличие значимой ассоциации между полиморфизмом Ile157Thr и уровнем Ki-67. Таким образом, возможная связь не исключается, однако требует дальнейших исследований с более крупными выборками и уточнёнными статистическими моделями.

Заключение. Проведённое исследование представляет собой первое комплексное изучение полиморфизма Ile157Thr гена *Chek2* в узбекской популяции, что подчёркивает его научную новизну и практическую значимость. Несмотря на отсутствие статистически подтверждённой связи между генотипами Ile157Thr и экспрессией ER, PR, HER2/neu и Ki-67, полученные данные выявили важные биологические тенденции, которые могут иметь значение для понимания индивидуальных особенностей течения рака молочной железы. Исследование формирует основу для дальнейших крупных генетико-эпидемиологических работ в Узбекистане и способствует развитию персонализированного подхода в онкологии, ориентированного на молекулярно-генетические особенности пациенток.

Список литературы / References

1. Zhang J.H., Ni S.Y., Tan Y.T., Luo J., Wang S.C. A bibliometric analysis of PIN1 and cell death. *Front Cell Dev Biol.* 31 октябрь 2022 г.;10:1043725.
2. Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Baskina S.V., Venina A.R., Anisimova E.I., и др. Loss of heterozygosity in CHEK2-associated breast cancer. Т. 67, *Voprosy Onkologii. Autonomous non-profit scientific and medical organization*; 2021. с. 658–64.
3. Sarfstein R., Yeheskel A., Sinai-Livne T., Pasmanik-Chor M., Werner H. Systems Analysis of Insulin and IGF1 Receptors Networks in Breast Cancer Cells Identifies Commonalities and Divergences in Expression Patterns [Интернет]. Т. 11, *Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.*; 2020. Доступно на: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85088512442&doi=10.3389%2ffendo.2020.00435&partnerID=40&md5=a09115571cd3e69e74d3649c41fbc490>

4. Scott D.M. Breast Cancer Screening: An Overview of Risk-specific Screening and Risk Assessment. Т. 65, Clinical Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. с. 482–93.
5. Bayram S., Topaktaş M., Akkız H., Bekar A., Akgöllü E. CHEK2 1100delC, IVS2+1G>A and I157T mutations are not present in colorectal cancer cases from Turkish population. Cancer Epidemiol. октябрь 2012 г.;36(5):453–7.
6. Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., и др. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene. Am J Hum Genet. декабрь 2004 г.;75(6):1131–5.
7. Kuusisto K.M., Bebel A., Vihinen M., Schleutker J., Sallinen S.L. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res. февраль 2011 г.;13(1):R20.
8. Vahteristo P., Bartkova J., Eerola H., Syrjäkoski K., Ojala S., Kilpivaara O., и др. A CHEK2 Genetic Variant Contributing to a Substantial Fraction of Familial Breast Cancer. Am J Hum Genet. август 2002 г.;71(2):432–8.
9. Zannini L., Delia D., Buscemi G. CHK2 kinase in the DNA damage response and beyond. J Mol Cell Biol. 1 декабрь 2014 г.;6(6):442–57.