



Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака

Куликов Е. П., Григоренко В. А., Мерцалов С. А., Судаков А. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Для цитирования: Куликов Е. П., Григоренко В. А., Мерцалов С. А., Судаков А. И. Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 103–110. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-103-110

✉ Для переписки:

Григоренко

Владимир

Андреевич

moroka1695@

yandex.ru

Григоренко Владимир Андреевич, аспирант кафедры онкологии

Куликов Евгений Петрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии

Мерцалов Сергей Александрович, к.м.н., доцент кафедры онкологии

Судаков Алексей Ильич, ассистент кафедры онкологии

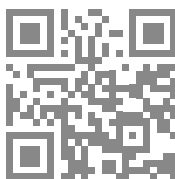
Резюме

Цель. Оценить ассоциации полиморфных вариантов некоторых генов с такими клиническими аспектами колоректального рака как пол, возраст манифестации заболевания, локализация опухоли, стадия процесса на момент манифестации.

Материалы и методы. Произведена оценка полиморфных вариантов генов TNF и MMP1 у 178 человек. Основную группу составили 110 пациентов с колоректальным раком, контрольную группу 68 здоровых добровольцев. Генотипирование выполнялось методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови обследуемых с последующей ПЦР с электрофоретической детекцией результата. Описание и сравнение различий частот качественных признаков в независимых группах проводилось с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Для показавших корреляционную связь вариантов полиморфизма также было рассчитано отношение шансов (ОШ, 95% доверительный интервал). При анализе статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Полиморфные варианты гена TNF (G308A) показали ассоциацию с колоректальным раком у мужчин и женщин, возрастом манифестации 50–59 лет и 60–69 лет, 70 лет и старше, локализацией опухоли в прямой кишке и ободочной кишке, I–III стадией опухолевого процесса. Полиморфные варианты гена MMP1 (1607 1G/2G) ассоциированы с развитием колоректального рака у женщин, возрастом манифестации 60–69 лет, раком прямой кишки I–III стадии.

EDN: GHQQXI



Заключение. Полученные результаты говорят о том, что не только факторы риска влияют на развитие колоректального рака, но и сам генетический статус человека способствует развитию опухолей данных локализаций.

Ключевые слова: колоректальный рак, полиморфизм генов, TNF (G308A), MMP1 (1607 1G/2G)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-103-110>

TNF and MMP1 gene polymorphisms and their association with clinical aspects of colorectal cancer

E. P. Kulikov, V. A. Grigorenko, S. A. Mertsalov, A. I. Sudakov

Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia

For citation: Kulikov E. P., Grigorenko V. A., Mertsalov S. A., Sudakov A. I. TNF and MMP1 gene polymorphisms and their association with clinical aspects of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 103–110. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-103-110

✉ *Corresponding author:*

Vladimir A. Grigorenko
moroka1695@yandex.ru

Vladimir A. Grigorenko, Postgraduate student of the Department of Oncology; ORCID: 0000-0002-4664-5723, SPIN: 7174-5611
Evgeny P. Kulikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology; ORCID: 0000-0003-4926-6646, SPIN: 8925-0210
Sergey A. Mertsalov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology; ORCID: 0000-0002-8804-3034, SPIN: 3925-4546
Aleksey I. Sudakov, Assistant of the Department of Oncology; ORCID: 0000-0002-6791-9797, SPIN: 9307-0078

Summary

Aim. To evaluate associations of polymorphic variants of some genes with such clinical aspects of colorectal cancer as gender, age of manifestation of the disease, localization of the tumor, the stage of the process at the time of manifestation.

Materials and methods. Polymorphic variants of TNF and MMP1 genes were evaluated in 178 patients. The main group consisted of 110 patients with colorectal cancer, the control group consisted of 68 healthy volunteers. Genotyping was performed by DNA isolation from leukocytes of venous blood of the subjects followed by PCR with electrophoretic detection of the result. Description and comparison of differences in the frequencies of qualitative traits in independent groups was performed using Pearson's χ^2 criterion. Odds ratios (OR, 95% confidence interval) were also calculated for polymorphism variants that showed a correlation relationship. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant in the analysis.

Results. Polymorphic variants of TNF gene (G308A) showed association with colorectal cancer in men and women, age of manifestation 50–59 and 60–69, 70 and older, localization of tumor in rectum and colon, I–III stages of tumor process. Polymorphic variants of MMP1 gene (1607 1G/2G) are associated with the development of colorectal cancer in women, age of manifestation 60–69 years old, colorectal cancer stage I–III.

Conclusion. The results obtained suggest that not only risk factors influence the development of colorectal cancer, but also the human genetic status itself contributes to the development of tumors of these localizations.

Keywords: colorectal cancer, gene polymorphism, TNF (G308A), MMP1 (1607 1G/2G)

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак (КРР) на сегодняшний день является одной из самых распространенных локализаций злокачественных новообразований. Согласно данным статистики за 2019 год, в Российской Федерации данная нозология занимает 2 место в структуре онкологической заболеваемости [1]. Понятие колоректального рака составляют рак ободочной кишки и рак прямой кишки [2]. В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к постепенному росту заболеваемости колоректальным раком, что происходит из-за модификации факторов риска, изменения образа жизни современного человека. Также отмечается уменьшение среднего возраста заболевших,

что подчеркивает социальную значимость данной проблемы [3].

Весьма актуальны и интересны работы, посвященные генетическим особенностям больных КРР и их ассоциациям с развитием данной нозологии и различными клиническими аспектами [4, 5, 6]. В свою очередь, авторы обозначают однонуклеотидные полиморфизмы как одно из перспективных направлений исследования.

Ранее нами уже были проведены работы в отношении ассоциации некоторых однонуклеотидных полиморфизмов с КРР [7, 8]. На основании полученных результатов, мы решили провести дальнейшее исследование в отношении ассоциации

полиморфных вариантов генов с рядом клинических аспектов данной нозологии.

Цель работы – оценка ассоциации полиморфных вариантов генов TNF (G308A), MMP1 (1607 1G/2G) с такими клиническими аспектами КРР как пол, возраст манифестации заболевания, локализация опухоли, стадия процесса на момент манифестации.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и ГБУ РО ОКОД.

В исследование было включено 178 человек. Критериями включения служили: подписанное согласие на проведение исследования, наличие морфологической верификации опухоли толстой кишки. Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации.

Основную группу составили 110 пациентов с колоректальным раком, проходивших обследование и лечение в Рязанском онкологическом диспансере в период с 2016–2021 год. Все пациенты имели верифицированный гистологический диагноз аденокарциномы толстой кишки и подлежали специальному лечению. Наиболее молодому пациенту 36 лет, самому пожилому – 86. Средний возраст составил 59±3 года.

Локализация опухоли распределялась следующим образом: рак прямой кишки (РПК) – 82 пациент (73,6%), рак ободочной кишки (РОК) – 28 пациентов (26,4%). Стадия КРР устанавливалась соответственно Международной классификации по системе TNM (8-е издание, 2018 год). I стадия

Были поставлены следующие задачи:

- 1. Оценить полиморфные варианты генов TNF (G308A), MMP1 (1607 1G/2G) у пациентов с КРР;
- 2. Выявить ассоциацию полиморфных вариантов данных генов с клиническими аспектами КРР (пол, возраст манифестации, локализация опухолевого процесса, стадия на момент манифестации).

была у 15 пациентов (13,6%), II стадия наблюдалась у 29 пациентов (26,4%), III стадия наблюдалась у 40 пациентов (36,4%), IV стадия наблюдалась у 26 пациентов (23,6%). Гистологически все опухоли были представлены аденокарциномами. По структуре чаще встречалась умереннодифференцированная карцинома (G2) – 92 пациента (83,6%).

Контрольную группу составили здоровые добровольцы: всего 68 человек. Минимальный возраст составил – 43 года, максимальный – 87 лет. Средний возраст – 62±2 года. Критерии включения: отсутствие злокачественных опухолей по данным обследования, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие злокачественных опухолей других локализаций, отсутствие согласия на участие в исследовании.

Гендерный состав исследуемых групп был представлен следующим образом: в основной группе 62 мужчины (56,4%) и 48 женщин (43,6%), в контрольной группе 18 мужчин (26,4%) и 50 женщин (73,6%).

Возрастной состав исследуемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1. Возрастной состав исследуемых групп

Возрастная группа	Основная группа		Контрольная группа	
	абс	%	абс	%
40–49 лет	15	13,7	6	8,8
50–59 лет	24	21,8	16	23,6
60–69 лет	46	41,8	33	48,5
70–79 лет	22	20	10	14,7
80–89 лет	3	2,7	3	4,4
Всего больных	110	100	68	100

В соответствии с проведенными нами ранее работами, мы отобрали полиморфные варианты генов, которые показали ассоциацию с развитием КРР в исследуемой популяции:

TNF (G308A) – фактор некроза опухоли, синтезирующий цитокин TNF-α. Фактор некроза опухоли (TNF) – внеклеточный, многофункциональный провоспалительный цитокин. Полиморфизм (G308A) влияет на промоторную область гена TNF-α, что приводит к увеличению скорости транскрипции по сравнению с диким аллелем;

MMP1 (1607 1G/2G) – кодирует группу белков – матриксных металлопротеиназ 1 типа (интерстициальная коллагеназа 1). Данные протеины представляют собой группу протеолитических ферментов, которые могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса, влияя тем самым на

различные физиологические и патологические процессы. Полиморфизм (1607 (1G> 2G)) связан с повышенной транскрипцией MMP1, что приводит к повышенной восприимчивости к возникновению опухоли и ранней прогрессии.

Определение генотипа выполнялось на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови обследуемых с последующей ПЦР с электрофоретической детекцией результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (производство – НПФ «Литех», Россия).

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи пакета Excel 2010 (MS, США), а также онлайн-калькуляторов с сайта медстатистика (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Описание и сравнение различий частот качественных признаков в независимых группах

проводилось с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Для показавших корреляционную связь вариантов полиморфизма также было рассчитано

отношение шансов (ОШ, 95% доверительный интервал). При анализе статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении анализа в отношении полиморфных вариантов гена TNF (G308A) были получены ряд результатов.

Среди пациентов достоверно чаще встречались носители гетерозиготного генотипа. Также носительство рецессивной А-аллели повышало шанс развития КРР у мужчин в 3,5 раза ($\chi^2=4.287$, $p=0.039$, ОШ=3.511 (95%ДИ: 1.004–12.270)), а у женщин в 5,5 раз ($\chi^2=14.776$, $p<0.001$, ОШ=5.516 (95%ДИ: 2.149–14.162)). Данные показаны в *таблицах 2 и 3*.

При проведении анализа в отношении возраста также была выявлена разница в группах сравнения.

Среди пациентов 50–59 лет достоверно чаще встречались обладатели гетерозиготного генотипа. Носительство рецессивной аллели повышало шанс развития КРР в 15,5 раз ($\chi^2=10.470$, $p=0.002$, ОШ=15.500 (95%ДИ: 1.937–124.048)). Среди пациентов 60–69 лет также преобладали обладатели гетерозиготного генотипа, а носительство рецессивной аллели повышало шанс развития КРР в 2,8 раза ($\chi^2=4.853$, $p=0.028$, ОШ=2.877 (95%ДИ: 1.091–7.585)). Данные показаны в *таблицах 4 и 5*.

Аналогичная ситуация наблюдалась среди пациентов 70 лет и старше, где также преобладали обладатели гетерозиготного генотипа. Однако, ввиду малой выборки, достоверность различий в носительстве аллелей не была выявлена ($p < 0.05$).

При проведении анализа в отношении локализации были выявлены следующие достоверные различия: среди пациентов обеих локализаций преобладали носители гетерозиготного генотипа. Носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития опухоли при раке прямой кишки в 4,8 раза ($\chi^2=19.006$, $p<0.001$, ОШ=4.858 (95%ДИ: 2.268–10.404)), при раке ободочной кишки носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития опухоли в 6,1 раза ($\chi^2=19.094$, $p<0.001$, ОШ=6.151 (95%ДИ: 2.541–14.890)). Данные показаны в *таблицах 6 и 7*.

При сравнении пациентов между собой статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

При анализе ассоциации со стадией опухолевого процесса были также получены следующие результаты: среди пациентов преобладали обладатели гетерозиготного генотипа, и носительство рецессивной аллели повышало шанс развития этих стадий опухолевого процесса в 6,1 раза ($\chi^2=26.738$, $p<0.001$, ОШ=6.151 (95%ДИ: 2.900–13.046)). Данные проиллюстрированы в *таблице 8*.

При проведении анализа в отношении IV стадии процесса достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

При сравнении пациентов между собой с учетом стадии было выявлено, что среди пациентов с I–III стадией опухолевого процесса достоверно чаще встречались обладатели гетерозиготного генотипа,

а носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития этих стадий КРР в 2,3 раза ($\chi^2=4.536$, $p=0.034$, ОШ=2.397 (95%ДИ: 1.054–5.454)). Данные показаны в *таблице 9*.

Таким образом, полиморфные варианты гена TNF (G308A) показали ассоциацию с КРР у мужчин и женщин, возрастом манифестации 50–59 лет и 60–69 лет, 70 лет и старше, локализацией опухоли в прямой кишке и ободочной кишке, I–III стадией опухолевого процесса.

При проведении сравнительного анализа различных аспектов КРР с полиморфными вариантами гена MMP1 (1607 1G/2G) также были получены некоторые результаты. Среди больных КРР женщин достоверно чаще встречались носители рецессивного гомозиготного генотипа ($\chi^2=5.268$, $p=0.022$, ОШ=2.758 (95%ДИ: 1.145–6.643)), а носительство самой рецессивной аллели увеличивало шанс развития опухолей этих локализаций в 2,5 раза ($\chi^2=9.704$, $p=0.002$, ОШ=2.528 (95%ДИ: 1.402–4.557)). Результаты показаны в *таблице 10*.

Аналогичный анализ при сравнении представителей мужского пола не выявил достоверных различий ($p > 0.05$).

При анализе в отношении возраста также была получена достоверная разница в группе пациентов 60–69 лет. Достоверно чаще среди больных КРР 60–69 лет встречались носители рецессивного гомозиготного генотипа ($\chi^2=6.663$, $p=0.010$, ОШ=4.500 (95%ДИ: 1.356–14.933)), а носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития опухолей этих локализаций в 2,2 раза ($\chi^2=6.215$, $p=0.013$, ОШ=2.252 (95%ДИ: 1.184–4.282)). Данные показаны в *таблице 11*.

В других сравниваемых возрастных группах достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

При анализе ассоциации полиморфных вариантов гена MMP1 в зависимости от локализации опухолевого процесса была выявлена достоверная разница: среди больных достоверно чаще встречались носители рецессивного гомозиготного генотипа ($\chi^2=8.250$, $p=0.005$, ОШ=2.872 (95%ДИ: 1.380–5.977)), а носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития рака прямой кишки в 2,2 раза ($\chi^2=11.275$, $p<0.001$, ОШ=2.221 (95%ДИ: 1.389–3.551)). Данные показаны в *таблице 12*.

При сравнении пациентов с раком ободочной кишки со здоровыми добровольцами и пациентов между собой достоверных различий выявлено не было ($p > 0.05$).

При проведении анализа в отношении стадии процесса, достоверные различия были выявлены при сравнении пациентов с I–III стадией опухолевого процесса. Среди пациентов вновь чаще встречались носители рецессивного гомозиготного генотипа ($\chi^2=4.801$, $p=0.029$, ОШ=2.256 (95%ДИ: 1.081–4.710)), а носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития данных стадий

Таблица 2.
Распределение
полиморфных
вариантов гена
TNF (G308A) среди
мужчин

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с KPP (N=62)	Контрольная группа (N=18)	
G/A	30	3	5.792, p=0.017 4.688 (1.232–17.829)
G/G	32	15	5.792, p=0.017 0.213 (0.056–0.811)
G	94	33	4.287, p=0.039 0.285 (0.082–0.996)
A	30	3	4.287, p=0.039 3.511 (1.004–12.270)

Таблица 3.
Распределение
полиморфных
вариантов гена
TNF (G308A) среди
женщин

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациентки с KPP (N=48)	Контрольная группа (N=50)	
G/A	25	6	18.194, p<0.001 7.971 (2.863–22.190)
G/G	23	44	18.194, p<0.001 0.125 (0.045–0.349)
G	71	94	14.776, p<0.001 0.181 (0.071–0.465)
A	25	6	14.776, p<0.001 5.516 (2.149–14.162)

Таблица 4.
Распределение
полиморфных
вариантов гена TNF
(G308A) в исследу-
емых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты 50–59 лет (N=24)	Контрольная группа (N=16)	
G/A	16	1	14.339, p <0.001 30.000 (3.341–269.399)
G/G	8	15	14.339, p <0.001 0.033 (0.004–0.299)
G	32	31	10.470, p=0.002 0.065 (0.008–0.516)
A	16	1	10.470, p=0.002 15.500 (1.937–124.048)

Таблица 5.
Распределение
полиморфных
вариантов гена TNF
(G308A) в исследу-
емых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты 60–69 лет (N=47)	Контрольная группа (N=33)	
G/A	21	6	6.089, p=0.014 3.635 (1.265–10.440)
G/G	26	27	6.089, p=0.014 0.275 (0.096–0.790)
G	73	60	4.853, p=0.028 0.348 (0.132–0.917)
A	21	6	4.853, p=0.028 2.877 (1.091–7.585)

Таблица 6.
Распределение
полиморфных
вариантов гена TNF
(G308A) в исследу-
емых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с РПК (N=82)	Контрольная группа (N=68)	
G/A	42	9	23.901, p<0.001 6.883 (3.019–15.696)
G/G	40	59	23.901, p<0.001 0.145 (0.064–0.331)
G	122	127	19.006, p<0.001 0.206 (0.096–0.441)
A	42	9	19.006, p<0.001 4.858 (2.268–10.404)

Таблица 7.
Распределение полиморфных вариантов гена TNF (G308A) в исследуемых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с РОК (N=28)	Контрольная группа (N=68)	
G/A	17	9	22.640, p<0.001 10.131 (3.606–28.465)
G/G	11	59	22.640, p<0.001 0.099 (0.035–0.277)
G	39	127	19.094, p<0.001 0.163 (0.067–0.394)
A	17	9	19.094, p<0.001 6.151 (2.541–14.890)

Таблица 8.
Распределение полиморфных вариантов гена TNF (G308A) в исследуемых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с I–III стадией KPP (N=84)	Контрольная группа (N=68)	
G/A	51	9	35.456, p<0.001 10.131 (4.432–23.161)
G/G	33	59	35.456, p<0.001 0.099 (0.043–0.226)
G	117	127	26.738, p<0.001 0.163 (0.077–0.345)
A	51	9	26.738, p<0.001 6.151 (2.900–13.046)

Таблица 9.
Распределение полиморфных вариантов гена TNF (G308A) в исследуемых группах

Генотип	TNF (G308A)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с I–III стадией KPP (N=84)	Пациенты с IV стадией KPP (N=26)	
G/A	51	8	7.159, p=0.008 3.477 (1.357–8.910)
G/G	33	18	7.159, p=0.008 0.288 (0.112–0.737)
G	117	44	4.536, p=0.034 0.417 (0.183–0.949)
A	51	8	4.536, p=0.034 2.397 (1.054–5.454)

Таблица 10.
Распределение полиморфных вариантов гена MMP1 (1607 1G/2G) в исследуемых группах

Генотип	MMP1 (1607 1G/2G)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациентки с KPP (N=48)	Контрольная группа (N=50)	
1G/2G	26	27	0, p= 0.987 1.007 (0.455–2.229)
1G/1G	1	12	10.224, p= 0.002 0.067 (0.008–0.542)
2G/2G	21	11	5.268, p= 0.022 2.758 (1.145–6.643)
1G	28	51	9.704, p= 0.002 0.396 (0.219–0.713)
2G	68	49	9.704, p= 0.002 2.528 (1.402–4.557)

Таблица 11.
Распределение полиморфных вариантов гена MMP1 (1607 1G/2G) в исследуемых группах

Генотип	MMP1 (1607 1G/2G)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты 60–69 лет (N=47)	Контрольная группа 60–69 лет (N=33)	
1G/2G	24	21	1.245, p=0.265 0.596 (0.240–1.483)
1G/1G	5	8	2.636, p=0.105 0.372 (0.110–1.263)
2G/2G	18	4	6.663, p=0.010 4.500 (1.356–14.933)
1G	34	37	6.215, p=0.013 0.444 (0.234–0.845)
2G	60	29	6.215, p=0.013 2.252 (1.184–4.282)

Таблица 12.
Распределение
полиморфных
вариантов гена
MMP1 (1607 1G/2G)
в исследуемых
группах

Генотип	MMP1 (1607 1G/2G)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с РПК (N=82)	Контрольная группа (N=68)	
1G/2G	41	38	0.516, p=0.473 0.789 (0.414–1.505)
1G/1G	6	16	7.807, p=0.006 0.257 (0.094–0.699)
2G/2G	35	14	8.250, p=0.005 2.872 (1.380–5.977)
1G	53	70	11.275, p<0,001 0.450 (0.282–0.720)
2G	111	66	11.275, p<0,001 2.221 (1.389–3.551)

Таблица 13.
Распределение
полиморфных
вариантов гена
MMP1 (1607 1G/2G)
в исследуемых
группах

Генотип	MMP1 (1607 1G/2G)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с I–III стадией (N=84)	Контрольная группа (N=68)	
1G/2G	43	38	0.332, p=0.565 0.828 (0.436–1.573)
1G/1G	10	16	3.581, p=0.059 0.439 (0.185–1.044)
2G/2G	31	14	4.801, p=0.029 2.256 (1.081–4.710)
1G	63	70	5.961, p=0.015 0.566 (0.357–0.895)
2G	105	66	5.961, p=0.015 1.768 (1.117–2.797)

Таблица 14.
Распределение
полиморфных
вариантов гена
MMP1 (1607 1G/2G)
в исследуемых
группах

Генотип	MMP1 (1607 1G/2G)		χ^2 , p, ОШ (95%ДИ)
	Пациенты с РПК I–III стадией (N=67)	Контрольная группа (N=68)	
1G/2G	35	38	0.180, p=0.672 0.863 (0.439–1.700)
1G/1G	6	16	5.255, p=0.022 0.320 (0.117–0.876)
2G/2G	26	14	5.372, p=0.021 2.446 (1.137–5.262)
1G	47	70	7.389, p=0.007 0.509 (0.312–0.830)
2G	87	66	7.389, p=0.007 1.963 (1.204–3.201)

опухолевого процесса в 1,7 раза ($\chi^2=5.961$, $p=0.015$, ОШ=1.768 (95%ДИ: 1.117–2.797)). Данные показаны в таблице 13.

В отношении IV стадии и при сравнении пациентов между собой достоверных различий не выявлено ($p>0.05$).

При дальнейшем сравнении пациентов с раком прямой кишки I–III стадии со здоровыми добровольцами была выявлена статистически достоверная разница. В данной группе также превалировали

носители рецессивного гомозиготного генотипа ($\chi^2=5.372$, $p=0.021$, ОШ=2.446 (95%ДИ: 1.137–5.262)), а носительство рецессивной аллели увеличивало шанс развития данной патологии почти в 2 раза ($\chi^2=7.389$, $p=0.007$, ОШ=1.963 (95%ДИ: 1.204–3.201)). Данные показаны в таблице 14.

Таким образом, полиморфные варианты гена MMP1 (1607 1G/2G) ассоциированы с развитием КРР у женщин, возрастом манифестации 60–69 лет, раком прямой кишки I–III стадии.

Обсуждение

Полученные результаты говорят о том, что не только факторы риска влияют на развитие КРР, но и сам генетический статус человека способствует развитию опухолей данных локализаций при прочих равных условиях. Однако, вероятно, выявленные особенности характерны для российской популяции пациентов. Это показывает необходимость дальнейших

работ в отношении этих генов на больших популяциях и среди представителей других этносов.

Дальнейший поиск похожих и углубленное изучение предикторной функции уже описанных биомаркеров позволит глубже проработать проблему КРР не только в нашей стране, но и во всем мире.

Для дальнейшего изучения предикторной функции генов TNF и MMP1 при KPP необходимо про-

ведение работ на больших популяциях и других этнических группах.

Финансирование исследования.

Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 5 заседания этического комитета от 06.11.15). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Литература | References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant tumors of Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russ.)
Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 252 с.
2. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
3. Fedorov V.E., Podelyakin K. A. Epidemiological aspects of colorectal cancer. *Medical almanac* 2017;4(49):145–148. (in Russ.)
Федоров В. Э., Поделякин К. А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. Медицинский альманах. 2017. – № 4 (49). – С145–148.
4. Yu B., Chen J., Hou C., et al. LncRNA H19 gene rs2839698 polymorphism is associated with a decreased risk of colorectal cancer in a Chinese Han population: A case-control study. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8): e23311. doi: 10.1002/jcla.23311.
5. Latacz M., Snarska J., Kostyra E., et al. CYP27B1 Gene Polymorphism rs10877012 in Patients Diagnosed with Colorectal Cancer. *Nutrients.* 2020 Apr 3;12(4):998. doi: 10.3390/nu12040998.
6. Wan Q., Zhang D., Zhou Q., et al. Association of CD44 gene rs187115 polymorphism with colorectal cancer risk and prognosis in Chinese Han population: a case-control study. *Aging (Albany NY).* 2019 Nov 3;11(21):9616–9625. doi: 10.18632/aging.102408.
7. Kulikov E. P., Mertsalov S. A., Nikiforov A. A., et al. Polymorphism of XPD gene in colorectal cancer. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):340–8. (in Russ.) doi: 10.23888/HMJ201973340–348.
Куликов Е. П., Мерцалов С. А., Никифоров А. А., и др. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 3. С. 340–348.
8. Kulikov E. P., Sudakov A. I., Nikiforov A. A., et al. Significance of gene polymorphisms in development of colorectal cancer. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(2):127–34. (in Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282127–134.
Куликов Е. П., Судаков А. И., Никифоров А. А., и др. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28. – № 2. – С. 127–134. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020282127–134.