

Ассоциация полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 с риском развития рака яичников

Э.Т. Аминова¹, Ю.Ю. Федорова¹, А.В. Сагитова¹, Е.А. Андреева¹, Я.В. Валова^{1,2}, А.Х. Нургалиева¹, Р.Р. Фаисханова³, И.Р. Загитов³, А.Р. Романова⁴, Д.Д. Сакаева⁴, Э.К. Хуснутдинова^{1,5}, Д.С. Прокофьева¹

¹ Уфимский университет науки и технологий
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

² Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека
450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

³ Республиканский клинический онкологический диспансер
450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1

⁴ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

⁵ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71

Резюме

Рак яичников остается одной из наиболее частых причин смертности женщин от гинекологического рака во всем мире. Его течение зависит от многих факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения. Одними из перспективных прогностических и диагностических маркеров на сегодняшний день при солидных опухолях рассматриваются микроРНК. Цель исследования – анализ ассоциации полиморфных локусов генов микроРНК-27a rs895819 и микроРНК-146a rs2910164 с риском развития рака яичников. **Материал и методы.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови 150 пациенток с установленным диагнозом «рак яичников» и 153 условно здоровых женщин. Генотипирование проводили путем определения однонуклеотидных полиморфизмов методом KASP. Для попарного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных раком яичников и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 . При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками проведена оценка отношения шансов (odds ratio, OR) и границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Количественные признаки сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни (в случае двух групп) и Краскела – Уоллиса (в случае трех групп). **Результаты.** С помощью сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2910164 гена miR-146a в выборке больных раком яичников и здоровых индивидов установлено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G является рисковым фактором для женщин татарской этнической принадлежности. Достоверных различий при распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs895819 гена miR-27a не выявлено. **Заключение.** Полиморфный локус микроРНК-146a rs2910164 ассоциирован с повышенным риском развития рака яичников у женщин татарской этнической принадлежности.

Ключевые слова: рак яичников, онкогенетика, микроРНК, miR-27a, miR-146a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по государственному заданию Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-03-2025-407/2).

Автор для переписки. Аминова Э.Т., e-mail: elvira.f91@mail.ru

Для цитирования. Аминова Э.Т., Федорова Ю.Ю., Сагитова А.В., Андреева Е.А., Валова Я.В., Нургалиева А.Х., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Романова А.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Ассоциация полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 с риском развития рака яичников. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):151–159. doi: 10.18699/SSMJ20250416

Association of polymorphic loci of genes miR-27a rs895819 and miR-146a rs2910164 with the risk of development of ovarian cancer

E.T. Aminova¹, Yu.Yu. Fedorova¹, A.V. Sagitova¹, E.A. Andreeva¹, Ya.V. Valova^{1,2}, A.Kh. Nurgalieva¹, R.R. Faiskhanova³, I.R. Zagitov³, A.R. Romanova⁴, D.D. Sakaeva⁴, E.K. Khusnutdinova^{1,5}, D.S. Prokofieva¹

¹ Ufa University of Science and Technology

450076, Ufa, Zaki Validi st., 32

² Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

450106, Ufa, Stepana Kuvykina st., 94

³ Republican Clinical Oncological Dispensary

450054, Ufa, Oktyabrya ave., 73/1

⁴ Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia

450008, Ufa, Lenina st., 3

⁵ Institute of Biochemistry and Genetics – Separate Structural Unit of Ufa Federal Research Center of the RAS

450054, Ufa, Oktyabrya ave., 71

Abstract

Ovarian cancer remains one of the most common causes of death from gynecological cancer in women worldwide. Its course depends on many factors, including genetic and epigenetic disorders. MicroRNAs are currently considered one of the most promising prognostic and diagnostic markers for solid tumors. The aim of the study was to analyze the association of polymorphic loci of the microRNA-27a rs895819 and microRNA-146a rs2910164 genes with the risk of developing ovarian cancer. **Material and Methods.** Genotyping was performed by determining single nucleotide polymorphisms using the KASP method. For pairwise comparison of the frequency of occurrence of genotypes and alleles in patients with ovarian cancer and in the control group, the χ^2 test was used for 2×2 contingency tables. If there are statistically significant differences between the compared samples, the odds ratio (OR) and the boundaries of the 95 % confidence interval (95 % CI) were assessed. Quantitative characteristics were compared using the Mann – Whitney test (in the case of two groups) and the Kruskal – Wallis test (in the case of three groups). **Results.** As a result of a comparative analysis of the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs2910164 of the miR-146a gene in a sample of patients with ovarian cancer and healthy individuals, it was shown that carriage of the homozygous genotype GG and allele G is a risk factor for women of Tatar ethnicity. No significant differences were detected in the distribution of allele frequencies and genotypes of the rs895819 polymorphic locus of the miR-27a gene. **Conclusions.** The polymorphic locus of microRNA-146a rs2910164 is associated with an increased risk of ovarian cancer in women of Tatar ethnicity.

Key words: ovarian cancer, oncogenetics, microRNA, miR-27a, miR-146a.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. The work was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-03-2025-407/2).

Correspondence author. Aminova E.T., e-mail:elvira.f91@mail.ru

Citation. Aminova E.T., Fedorova Yu.Yu., Sagitova A.V., Andreeva E.A., Valova Ya.V., Nurgalieva A.Kh., Faiskhanova R.R., Zagitov I.R., Romanova A.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. Association of polymorphic loci of genes miR-27a rs895819 and miR-146a rs2910164 with the risk of development of ovarian cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):151–159. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250416

Введение

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее частых злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин и имеет самый высокий уровень смертности среди всех ги-

некологических опухолей. Так, в России в 2023 г. зарегистрировано 14 023 новых случая заболевания и 6996 летальных исходов [1]. На момент постановки диагноза примерно у 70 % пациенток наблюдается запущенная стадия заболевания, и большинство из них устойчивы к лечению препа-

ратами на основе платины, что приводит к низкой пятилетней выживаемости (50,8 %) [2].

В обеспечении патогенеза и метастазирования рака яичников участвует целый ряд генов и сигнальных путей, а также эпигенетические регуляторные механизмы, в состав которых входят микроРНК – одноцепочечные короткие некодирующие молекулы РНК длиной от 19 до 25 нуклеотидов, которые связываются с мРНК-мишенями и регулируют их экспрессию [3]. Благодаря своей широкой регуляторной активности микроРНК участвуют во множестве клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию, ангиогенез и метастазирование. Регуляция микроРНК может нарушаться при различных типах злокачественных новообразований, считается, что они могут функционировать как онкогены или супрессоры опухолей в зависимости от генов-мишеней [4]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов микроРНК могут приводить к ряду функциональных последствий, включая развитие, прогрессирование и метастазирование рака.

Ген микроРНК *miR-27a* локализован на хромосоме 19 (локус 19q13.13) и кодирует онкогенную молекулу длиной 78 п.о. Однонуклеотидный полиморфизм п.40А>G (rs895819), расположенный в петле пре-микроРНК, может менять ее вторичную структуру и, как следствие, снижать экспрессию микроРНК. Установлено, что носительство мутантной аллели этого полиморфного локуса является маркером пониженного риска развития рака [5]. При РЯ изучены некоторые важные мишени *miR-27a*, такие как ген *APAF1* [6], белковый продукт которого (фактор активации апоптотической протеазы-1) является ключевым регулятором апоптоза и играет важную роль в химиотерапевтической резистентности, и *FBLN5*, кодирующий антипролиферативный фактор фибулин-5 [7]. Функциональные исследования установили, что *miR-27a* напрямую связывается с геном *FBLN5*, угнетает его экспрессию и, как следствие, ингибирует инвазию и миграцию опухолевых клеток при РЯ, подавляя эпителиально-мезенхимальный переход [7].

Исследования, проведенные на различных типах рака, указывают на двойную роль *miR-146a* в прогрессировании и ингибировании роста опухоли. Ряд исследований *in vitro* продемонстрировал, что *miR-146a* действует как супрессор опухоли при РЯ [8, 9]. Так, R. Chen et al. обнаружили, что экспрессия *miR-146a* положительно коррелирует с экспрессией мРНК CD8 при многих типах рака, включая серозный РЯ высокой степени злокачественности, и предоставили доказательства того, что повышенная экспрессия *miR-146a*

в мышинных моделях РЯ ID8-p53^{-/-} и IG10 может значительно снизить рост опухоли [10], улучшив противоопухолевый иммунный ответ за счет снижения инфильтрации опухоли иммуносупрессивными нейтрофилами и увеличения инфильтрации Т-клетками CD8⁺. Дальнейшее исследование показало, что *miR-146a* нацелена на адаптерные белки интерлейкин-1 (IL-1), рецептор-ассоциированную киназу-1 (IRAK1) и фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), ключевые компоненты сигнального пути NF-κB и его ингибирование снижает продукцию хемоаттрактанта CXCL1 (хемокиновый лиганд-1 с мотивом CXC), который опосредует рекрутирование нейтрофилов. Сложное взаимодействие между *miR-146a* и микроокружением опухоли подчеркивает ее потенциал в качестве терапевтической мишени для повышения эффективности иммунотерапии [10]. Однонуклеотидная замена п.303C>G (rs2910164) в предшественнике микроРНК *miR-146a* приводит к изменению пары C:U на пару G:U, что влияет на целостность и экспрессию зрелой *miR-146a* и ее целевых генов [11].

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфных локусов генов микроРНК *miR-27a* rs895819 и *miR-146a* rs2910164 с риском развития рака яичников.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови 150 пациенток с установленным диагнозом РЯ и 153 условно здоровых женщин. Забор периферической венозной крови проводили сотрудники Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ (г. Уфа) и онкологического отделения Городской клинической больницы № 1 (г. Стерлитамак). На проведение исследования получено добровольное информированное согласие от всех участников, разрешение этического комитета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Средний возраст манифестации заболевания составил 51 год. Репродуктивная функция на момент постановки диагноза сохранена у 38 % пациенток, в состоянии менопаузы – 62 % больных. Случаи заболевания РЯ и/или рака молочной железы (РМЖ) в семье обнаружены в 1,3 % случаев. Одностороннее поражение яичников выявлено у 40,9 % пациенток, у 59,1 % женщин были поражены оба яичника. I стадия опухолевого процесса установлена у 17,1 % пациенток, II – у 36,6 %; III – у 39,3 % и IV стадия – у 7,1 % женщин с данным заболеванием.

В исследование включены пациентки с эпителиальным РЯ – 86 % и неэпителиальными опухолями – 14 %. Среди женщин с диагностированным эпителиальным РЯ (86 %) в 67,2 % случаев обнаружены серозные опухоли, в 22,4 % – муцинозные, в 6,4 % – смешанные, в 1,6 % – светлоклеточные, 1,6 % – недифференцированный РЯ и в 0,8 % – эндометриоидные. Среди больных с неэпителиальным РЯ (14 %) у 52,4 % женщин диагностированы гранулезоклеточные опухоли, у 24 % – герминогенные, у 9,5 % – эмбриональный рак, у 4,8 % – плоскоклеточный рак, у 4,8 % – стромальные и у 4,8 % – дисгерминома. Высокая степень дифференцировки опухоли (G1-G2) установлена у 50,8 % больных РЯ, низкая (G3-G4) – у 23 %. Степень дифференцировки опухолевых клеток не установлена у 26,2 % женщин. По этнической принадлежности группа больных РЯ распределена следующим образом: русские – 54 %, татары – 28 %, украинцы – 4,7 %, башкиры – 4 %, чуваша – 2,7 %, другие этнические группы – 2,7 %, метисы – 3,9 %. Контрольную группу составляют женщины в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст 43 года. По этническому составу контрольная группа имела следующее распределение: русские – 38 %, татары – 30 %, башкиры – 24,6 %, чуваша – 2,2 %, украинцы – 1,5 %, другие этнические группы – 2,2 %, метисы – 1,5 %.

Генотипирование проводили путем определения SNP методом KASP (ООО «Максим Медикал», Москва), основанным на конкурентной аллель-специфической ПЦР и позволяющим определить замену, вставку или делецию специфического участка. К 2 мкл образца ДНК с концентрацией 15–30 нг/мкл добавляли 0,14 мкл смеси специфических к SNP праймеров, 5,0 мкл 2-кратной реакционной смеси (мастермикс) и 2,86 мкл деионизированной воды, затем проводили ПЦР с последующим считыванием флуоресценции по конечной точке на приборе CFX96 Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, США)

по программе: 94 °C – 15 мин, 94 °C – 20 с, 60 °C – 1 мин (со снижением каждого цикла на 0,6 °C (10 циклов)); 94 °C – 20 с, 55 °C – 60 с (26 циклов). Анализ и учет полученных результатов ПЦР осуществляли с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Maestro. Двухаллельная дискриминация достигается за счет конкурентного связывания двух аллель-специфических прямых праймеров. Дискриминацию аллелей для определения генотипов проводили по значениям RFU (относительные единицы флуоресценции) для каналов FAM и HEX (табл. 1).

Для попарного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных РЯ и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками оценивали отношение шансов (odds ratio, OR) и границы 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Количественные признаки (возраст возникновения заболевания) сравнивали по критерию Манна – Уитни (в случае двух групп) и Краскела – Уоллиса (в случае трех групп). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакетов прикладных программ SPSS v.23.0, MS Office Excel 2013 (Microsoft).

Результаты

Исследование полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 проводили на выборке образцов ДНК, полученных от больных РЯ и здоровых индивидов. Наблюдаемое распределение частот генотипов по обоим полиморфным локусам соответствовало ожидаемым из уравнения Харди – Вайнберга. Группы больных РЯ и здоровых доноров сравнивали по ряду признаков. Установлено, что риск развития РЯ значительно повышается у женщин старше 50

Таблица 1. Последовательность нуклеотидов исследуемых локусов генов miR-27a и miR-146a

Table 1. Nucleotide sequence of the studied loci of the miR-27a and miR-146a genes

Ген	Последовательность ДНК	FAM Аллель	HEX Аллель
miR-27a	GGAGGTGAGGGCCTGGGGGGCGGAACCTAGCCACTGTGAACACG ACTTGG[C/T] GTGGACCCTGCTCACAAGCAGCTAAGCCCTGCTCC TCAGGCCAGGCACAG	C	T
miR-146a	CCTGGACTGCAAGGAGGGGTCTTTGCACCATCTCTGAAAAGCCGA TGTGTATCCTCAGCTTTGAGAACTGAATCCATGGGTGTGTCACT GTCAGACCT[C/G]TGAAATTCAGTTCTTCAGCTGGGATATCTCTGT CATCGTGGGCTTGAGGACCTGGAGAGAGTAGATCCTGAAGAACTT TTTCAGTCTGCTGAAGAGCTTGGAAGACTGGAGACAGAAGGC	C	G

лет, что связано с наступлением менопаузы [12]. Вследствие этого происходит гормональная перестройка организма, снижается иммунная защита, изменяются биологически активные процессы в организме, что ведет к повышению риска возникновения различных заболеваний, в том числе онкологических. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов среди женщин, находящихся в пре- и постменопаузе. Для оценки ассоциации данных полиморфных вариантов с тяжестью течения заболевания группа больных была разделена на подгруппы на основе общепринятой TNM-классификации. Учитывались такие характеристики, как наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы и степень дифференцировки опухоли (степень злокачественности). Кроме того, проводили сравнение с учетом гистологического типа опухолей.

Учитывая этническую неоднородность выборки, на первом этапе работы мы провели ассоциативные исследования по обоим полиморфным локусам, включив самые многочисленные в наших выборках этнические группы – русские и татары. Поскольку при изучении однонуклеотидной замены *rs895819* гена *miR-27a* статистически значимых различий между сравниваемыми выборками не установлено, мы провели анализ в общей выборке. При этом нами также не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфного локуса с риском развития заболевания. При анализе распределения частот генотипов полиморфного локуса *rs895819* гена *miR-27a* обнаружено, что частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ незначительно выше в группе контроля (57,52 %) по сравнению с группой больных (54 %). Гомозиготный генотип по минорному аллелю *rs895819**СС встречался с частотой 9,33 % среди больных РЯ и с частотой 10,46 % – среди здоровых индивидов, гетерозиготный генотип *rs895819**ТС – с частотой 36,67 и 32,03 % соответственно. При сравнении частот аллелей полиморфного локуса *rs895819* гена *miR-27a* между больными и контролем также не выявлено существенных различий, аллель Т встречался с частотой 72,33 и 73,53 % соответственно, минорный аллель С – с частотой 27,67 и 26,47 %. В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса в группе больных РЯ в зависимости от менопаузального статуса, гистологического типа опухоли и тяжести течения заболевания (наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, в регионарные лимфоузлы, степень дифференци-

ровки опухоли) нами также не обнаружено ассоциации изучаемого ДНК-локуса с риском развития заболевания ($p > 0,05$).

При разделении общей выборки с учетом этнической принадлежности обнаружено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G другого полиморфного локуса *rs2910164* гена *miR-146a* служит маркером повышенного риска развития заболевания для татарок, OR = 2,58, 95 % ДИ 1–6,33, $p = 0,0036$ и OR = 2,32, 95 % ДИ 1,11–4,86, $p = 0,023$ соответственно (табл. 2). При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса в группе пациенток с учетом этнического происхождения в зависимости от менопаузального статуса, гистологического типа опухоли и тяжести течения заболевания (наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, в регионарные лимфоузлы, степень злокачественности опухоли) его ассоциации с риском развития РЯ не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ вариативности количественных показателей (возраста, в котором был поставлен диагноз РЯ) в зависимости от генотипов полиморфных локусов *rs2910164* гена *miR-146a* и *rs895819* гена *miR-27a* показал отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами пациентов, носителей различных генотипов по данным полиморфизмам ($p > 0,05$).

Обсуждение

МикроРНК представляют собой группу некодирующих одноцепочечных РНК, которые действуют как негативные регуляторы экспрессии генов. Поскольку микроРНК участвуют в различных биологических процессах, а также в посттранскрипционной регуляции генов, было показано, что их дисрегуляция посредством генетических или эпигенетических модификаций может способствовать развитию рака. В некоторых исследованиях отмечаются заметные изменения в уровне экспрессии микроРНК у больных РЯ, что позволяет рассматривать их в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [13]. Установлено, что SNP в генах микроРНК могут влиять на процесс транскрипции на нескольких уровнях, включая первичную транскрипцию, созревание и процессинг пре-микроРНК, а также формирование вторичных структур и изменения в сайтах связывания микроРНК. Все это может влиять на риск развития рака, эффективность лечения и выживаемость пациентов.

МикроРНК-27a играет важную роль в развитии опухоли, контролируя гены, участвующие в пролиферации клеток, апоптозе, дифференци-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2910164 в гене miR-146a у больных РЯ и здоровых женщин в зависимости от этнической принадлежности**Table 2.** Distribution of allele frequencies and genotypes of the rs2910164 polymorphic locus in the miR-146a gene in patients with ovarian cancer and healthy women depending on ethnicity

Генотип	Аллель	Татары		Русские	
		Больные РЯ	Контроль	Больные РЯ	Контроль
GG	n_i	29	19	43	30
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	69,05 $\pm$ 7,13 (52,91–82,38)	46,34 $\pm$ 7,79 (30,66–62,58)	53,09 $\pm$ 5,54 (41,67–64,27)	58,82 $\pm$ 6,89 (44,17–72,42)
	χ^2	4,39		0,22	
	p	0,036		0,641	
	OR (95 % ДИ)	2,58 (1,05–6,33)		0,79 (0,39–1,61)	
GC	n_i	12	18	35	16
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	28,57 $\pm$ 6,97 (15,72–44,58)	43,90 $\pm$ 7,75 (28,47–60,25)	43,21 $\pm$ 5,50 (32,24–54,69)	31,37 $\pm$ 6,50 (19,11–45,89)
	χ^2	2,11		1,38	
	p	0,146		0,24;	
	OR (95 % ДИ)	0,51 (0,21–1,27)		1,66 (0,80–3,48)	
CC	n_i	1	4	3	5
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	2,38 $\pm$ 2,35 (0,06–12,57)	9,76 $\pm$ 4,63 (2,72–23,13)	3,70 $\pm$ 2,10 (0,77–10,44)	9,80 $\pm$ 4,16 (3,26–21,41)
	χ^2	1,99		1,11	
	p	0,157		0,29	
	OR (95 % ДИ)	0,23 (0,02–2,11)		0,35 (0,08–1,55)	
G	n_i	70	56	121	76
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	83,33 $\pm$ 4,07 (73,62–90,58)	68,29 $\pm$ 5,14 (57,08–78,13)	74,69 $\pm$ 3,42 (67,27–81,19)	74,51 $\pm$ 4,32 (64,92–82,62)
	χ^2	5,13		0,01	
	p	0,023		0,91	
	OR (95 % ДИ)	2,32 (1,11–4,86)		1,01 (0,57–1,78)	
C	n_i	14	26	41	26
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	16,67 $\pm$ 4,07 (9,42–26,38)	31,71 $\pm$ 5,14 (21,87–42,92)	25,31 $\pm$ 3,42 (18,81–32,73)	25,49 $\pm$ 4,32 (17,38–35,08)
	χ^2	5,13		0,01	
	p	0,023		0,91	
	OR (95 % ДИ)	0,43 (0,21–0,90)		0,99 (0,56–1,75)	

ровке, регуляции клеточного цикла и устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Впервые она обнаружена при РМЖ как онкогенная микроРНК, поскольку ее высокая экспрессия увеличивала долю клеток на стадии G2/M [14]. Данная микроРНК выполняет не только онкогенную функцию при РМЖ [15], гепатоцеллюлярной карциноме [16], раке толстой кишки [17], плоскоклеточном раке пищевода [18], но также действует как супрессор опухоли при раке желудка [19], раке легких [20] и раке мочевого пузыря [21]. Показано, что повышенная экспрессия miR-27a свя-

зана с неблагоприятным прогнозом у пациенток с РЯ [22].

На сегодняшний день накоплено значительное количество литературных данных, в которых оценивается роль полиморфизма p.40A>G (rs895819) гена miR-27a в развитии злокачественных новообразований различной локализации. Так, согласно метаанализу, проведенному Y. Liu et al., европеоиды с генотипом rs895819*AA имеют повышенный риск развития РМЖ, тогда как аллель G и генотип AG служат маркерами пониженного риска [5]. В исследовании S. Sanguansin

et al., напротив, не обнаружена взаимосвязь полиморфного локуса *rs895819* с риском развития РМЖ у тайских пациентов. Однако авторами работы отмечено, что носительство генотипов AG и GG данного локуса ассоциировано с определенными клиническими параметрами пациентов, а именно высокой степенью злокачественности опухоли, положительным статусом прогестеронового рецептора, а также с тройным негативным рецепторным статусом [23]. В результате исследования, проведенного G. Chen et al., установлено, что генотипы AG и GG полиморфизма *rs895819* гена *miR-27a* статистически значимо связаны со снижением риска развития рака шейки матки у китаянок. Стратифицированный анализ также продемонстрировал, что данные генотипы являются протективными для пациенток моложе 49 лет, для женщин с I клинической стадией и для лиц с меньшим количеством аборт. Кроме того, выявлена ассоциация данного полиморфизма со снижением риска у пациенток старше 49 лет, женщин в постменопаузе и у рожавших женщин [24]. В нашем исследовании не обнаружено ассоциации полиморфного локуса *rs895819* с риском развития РЯ.

MiR-146a была описана как модулятор дифференцировки и функции врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что она имеет решающее значение для функционирования Т-регуляторных клеток, а также усиливает воспалительную реакцию макрофагов. Связь между *miR-146a* и иммунным ответом может влиять на солидные опухоли [11]. Предыдущие исследования выявили множество генов, которые важны для восстановления ДНК и обладают супрессорной активностью в отношении опухолей, и на которые непосредственно воздействует *miR-146a*: включают *DDIT3* (транскрипт 3, индуцируемый повреждением ДНК), *FANCM* (анемия Фанкони, группа комплемента M), супрессор опухоли Мерлина, *NME1* (нуклеозиддифосфаткиназа-1 *NME/NM23*), *SMAD4*, *FLAP* (белок, активирующий 5-липоксигеназу), *HTT* (хантингтин), *CADM2* (молекула клеточной адгезии-2), *IRAK1* (киназа-1, связанная с рецептором ИЛ-1), *TRAF6* (фактор, связанный с рецептором фактора некроза опухоли-6) и *NUMB* (эндоцитарный адаптерный белок *NUMB*) [25].

Установлено, что наиболее изученный полиморфизм *rs2910164* гена *miR-146a* ассоциирован с рядом онкологических заболеваний. Однако результаты относительно взаимосвязи данного локуса с риском развития РЯ неоднозначны. Так, в работе, проведенной X.C. Sun et al., обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *rs2910164*GG* с повышенным риском развития

РЯ [26]. J. Lukács et al. не выявили взаимосвязи данного локуса с риском развития серозного РЯ высокой степени злокачественности [27]. Согласно недавнему метаанализу, проведенному H. Liu et al., аллель G полиморфного локуса *rs2910164* ассоциирована с повышенным риском развития РЯ [28]. В целом, полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих авторов. Установлено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфного локуса *rs2910164* является рисковым фактором для женщин татарской этнической принадлежности.

Для получения содержательных и достоверных результатов нами были учтены следующие ограничительные предпосылки. Так, для применения выбранных статистических методов анализа теста χ^2 и отношения шансов важен размер выборки. Чем меньше размер исследуемых групп, тем меньше вероятность того, что они будут репрезентативными. В нашем исследовании представленные выборки репрезентативны. Для проведения последующих статистических анализов в ассоциативных исследованиях важно соответствие распределения генотипов изучаемых полиморфных локусов для «контролей» равновесию Харди – Вайнберга. В данном исследовании наблюдаемое распределение частот генотипов по обоим полиморфным локусам соответствовало ожидаемому из уравнения Харди – Вайнберга. Кроме того, в исследованиях типа «случай–контроль» ограничением выступает выбор контрольной группы. В настоящем проекте контрольная группа соответствует группе больных и представлена условно здоровыми женщинами из популяции, без онкологических заболеваний на момент забора крови.

Заключение

Полиморфный локус микроРНК-146a *rs2910164* ассоциирован с повышенным риском развития РЯ у женщин татарской этнической принадлежности. Однако, учитывая, что частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов могут отличаться в различных этнических группах, для подтверждения наших данных необходимы репликативные исследования на расширенных выборках.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
- Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O.

Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, 2024. 276 p. [In Russian].

2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Available at: clck.ru/3MB8xD

3. Zhang R., Siu M.K.Y., Ngan H.Y.S., Chan K.K.L. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):12041. doi: 10.3390/ijms231912041

4. Талипов О.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Воротников И.К., Казаков А.М., Логинов В.И., Казубская Т.П., Винокуров М.С., Осипова А.А., Бердова Ф.К. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы. *Онкогинекология*. 2020;(2):14–22. doi: 10.52313/22278710_2020_2_14

Talipov O.A., Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Vorotnikov I.K., Kazakov A.M., Loginov V.I., Kazubskaya T.P., Vinokurov M.S., Osipova A.A., Berdova F.K. Methylation of suppressor microRNA genes in breast cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2020;(2):14–22. [In Russian]. doi: 10.52313/22278710_2020_2_14

5. Liu Y., Gui Y.F., Liao W.Y., Zhang Y.Q., Zhang X.B., Huang Y.P., Wu F.M., Huang Z., Lu Y.F. Association between miR-27a rs895819 polymorphism and breast cancer susceptibility: Evidence based on 6118 cases and 7042 controls. *Medicine (Baltimore)*. 2021;15;100(2):e23834. doi: 10.1097/MD.00000000000023834

6. Feng L., Shen F., Zhou J., Li Y., Jiang R., Chen Y. Hypoxia-induced up-regulation of miR-27a promotes paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Bio-sci. Rep.* 2020;40(4):BSR20192457. doi: 10.1042/BSR20192457

7. Li R., Wu H., Jiang H., Wang Q., Dou Z., Ma H., Yan S., Yuan C., Yang N., Kong B. FBLN5 is targeted by microRNA-27a-3p and suppresses tumorigenesis and progression in high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncol. Rep.* 2020;44(5):2143–2151. doi: 10.3892/or.2020.7749

8. Qiu L., Wang J., Chen M., Chen F., Tu W. Exosomal microRNA-146a derived from mesenchymal stem cells increases the sensitivity of ovarian cancer cells to docetaxel and taxane via a LAMC2-mediated PI3K/Akt axis. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46(2):609–620. doi: 10.3892/ijmm.2020.4634

9. Takamizawa S., Kojima J., Umezaki T., Kuroda M., Hayashi S., Maruta T., Okamoto A., Nishi H. MiR-146a-5p and miR-191-5p as novel diagnostic marker candidates for ovarian clear cell carcinoma. *Mol. Clin. Oncol.* 2023;20(2):14. doi: 10.3892/mco.2023.2712

10. Chen R., Coleborn E., Bhavsar C., Wang Y., Alim L., Wilkinson A.N., Tran M.A., Irgam G., Atluri S., Wong K., ... Wu S.Y. miR-146a inhibits ovarian tumor growth *in vivo* via targeting immunosuppressive neutrophils and enhancing CD8(+) T cell infiltration. *Mol. Ther. Oncolytics*. 2023;31:100725. doi: 10.1016/j.omto.2023.09.001

11. Trujillo-Fernández Y.G.V., Yzabal-Barbedillo C., Saucedo-Sarín A.M., Tovar-Jácome C.J., Godínez-Rodríguez M.Y., Barros-Núñez P., Gallegos-Arreola M.P., Juárez-Vázquez C.I., Pineda-Razo T.D., Marín-Contreras M.E., Rosales-Reynoso M.A. Functional variants in microRNAs (rs895819, rs11614913 and rs2910164) are associated with susceptibility and clinicopathological features in Mexican patients with colorectal cancer. *Arch. Iran. Med.* 2023;26(8):439–446. doi: 10.34172/aim.2023.67

12. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24–vi32. doi: 10.1093/annonc/mdt333

13. Мингажева Э.Т., Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Валова Я.В., Андреева Е.А., Сагитова А.В., Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Роль микроРНК в патогенезе рака яичников. *Якут. мед. ж.* 2024;(1):81–88. doi: 10.25789/YMJ.2024.85.21

Mingazheva E.T., Fedorova Yu.Yu., Nurgalieva A.Kh., Valova Ya.V., Andreeva E.A., Sagitova A.V., Faishkhanova R.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. The role of microRNAs in the pathogenesis of ovarian cancer. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2024;(1):80–85. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2024.85.21

14. Mertens-Talcott S.U., Chintharlapalli S., Li X., Safe S. The oncogenic microRNA-27a targets genes that regulate specificity protein transcription factors and the G2-M checkpoint in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67(22):11001–11011. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2416

15. Wu R., Zhao B., Ren X., Wu S., Liu M., Wang Z., Liu W. MiR-27a-3p targeting GSK3 β promotes triple negative breast cancer proliferation and migration through Wnt/ β -catenin pathway. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:6241–6249. doi: 10.2147/CMAR.S255419

16. Su Q., Xu Z.X., Xiong M.L., Li H.Y., Xu M.Y., Luo S.Z. The oncogenic miR-27a/BTG2 axis promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma by mediating mitochondrial dysfunction. *Neoplasma*. 2022;69(4):820–831. doi: 10.4149/neo_2022_211227N1837

17. Bi L., Zhou Y., Zhang Y., Zhang X. MiR-27a-3p exacerbates cell migration and invasion in right-sided/left-sided colorectal cancer by targeting TGFBR2/TCF7L2. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2024;70(1):148–154. doi: 10.14715/cmb/2024.70.1.20

18. Maghsudlu M., Farashahi Yazd. E., Amirani T. Increased expression of MiR-27a and MiR-24-2 in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer*. 2020;51(1):227–233. doi: 10.1007/s12029-019-00232-x

19. Cui Y., Pu R., Ye J., Huang H., Liao D., Yang Y., Chen W., Yao Y., He Y. LncRNA FAM230B promotes gastric cancer growth and metastasis by regulating the

miR-27a-5p/TOP2A axis. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66(8):2637–2650. doi: 10.1007/s10620-020-06581-z

20. He W., Qin M., Cai Y., Gao X., Cao S., Wang Z., Chen H., Xu R. Downregulation of HOXC6 by miR-27a ameliorates gefitinib resistance in non-small cell lung cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2021;11(9):4329–4346.

21. Setti Boubaker N., Gurtner A., Trabelsi N., Manani I., Ayed H., Saadi A., Naimi Z., Ksontini M., Ayadi M., Blal A., ... Ouerhani S. Uncovering the expression patterns and the clinical significance of miR-182, miR-205, miR-27a and miR-369 in patients with urinary bladder cancer. *Mol. Biol. Rep.* 2020;47(11):8819–8830. doi: 10.1007/s11033-020-05932-3

22. Zhang L.Y., Chen Y., Jia J., Zhu X., He Y., Wu L.M. MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/-catenin signalling by targeting FOXO1. *Cancer Biomark.* 2019;24(1):31–42. doi: 10.3233/CBM-181229

23. Sanguansin S., Saelee P., Kritsirivuttinan K., Pongstaporn W. The Association of pre-miR27a gene polymorphism and clinicopathological data in thai breast cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2023;24(6):2055. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.6.2055

24. Chen G., Zhang M., Zhu J., Chen F., Yu D., Zhang A., He J., Hua W., Duan P. Common genetic variants in pre-microRNAs are associated with cervical cancer susceptibility in southern Chinese women. *J. Cancer.* 2020;11(8):2133. doi: 10.7150/jca.39636

25. Wang B.R., Chang W.S., Liao C.H., Wang Y.C., Gu J., Bau D.T., Tsai C.W. Impacts of Mir146a genotypes on bladder cancer risk in Taiwan. *Biomedicines.* 2023;11(5):1396. doi: 10.3390/biomedicines11051396

26. Sun X.C., Zhang A.C., Tong L.L., Wang K., Wang X., Sun Z.Q., Zhang H.Y. MiR-146a and mir-196a2 polymorphisms in ovarian cancer risk. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(3). doi: 10.4238/gmr.15038468

27. Lukács J., Soltész B., Penyige A., Nagy B., Póka R. Identification of miR-146a and mir-196a-2 single nucleotide polymorphisms at patients with high-grade serous ovarian cancer. *J. Biotechnol.* 2019;297:54–57. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.03.016

28. Liu H., Sun L., Liu X., Wang R., Luo Q. Associations between non-coding RNAs genetic polymorphisms with ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(39):e35257. doi: 10.1097/MD.00000000000035257

Информация об авторах:

Аминова Эльвира Тагировна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6691-5543, e-mail: elvira.f91@mail.ru

Федорова Юлия Юрьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9344-828X, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Сагитова Алина Валерьевна, ORCID: 0009-0006-7176-531C, e-mail: sagitova.lina2014@yandex.ru

Андреева Екатерина Анатольевна, ORCID: 0000-0002-2896-4499, e-mail: ekaterinabiology@yandex.ru

Валова Яна Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6605-9994, e-mail: q.juk@ya.ru

Нурғалиева Альфия Хаматъяновна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6077-9237, e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Фаисханова Рания Разяповна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6958-0977, e-mail: rancho111@mail.ru

Загитов Ильмир Радикович, e-mail: zagitov_ilmir@mail.ru

Романова Альбина Рауфовна, к.б.н., ORCID: 0009-0000-9226-9610, e-mail: alba.romashka@mail.ru

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: ddsakaeva@bashgmu.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-2987-3334, e-mail: elzakh@mail.ru

Прокофьева Дарья Симоновна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0229-3188, e-mail: dager-glaidd@yandex.ru

Information about the authors:

Elvira T. Aminova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6691-5543, e-mail: Elvira.F91@mail.ru

Yulia Yu. Fedorova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9344-828X, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Alina V. Sagitova, ORCID: 0009-0006-7176-531C, e-mail: sagitova.lina2014@yandex.ru

Ekaterina A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-2896-4499, e-mail: ekaterinabiology@yandex.ru

Yana V. Valova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6605-9994, e-mail: q.juk@ya.ru

Alfiya Kh. Nurgalieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6077-9237, e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Rania R. Faiskhanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6958-0977, e-mail: rancho111@mail.ru

Ilmir R. Zagitov, e-mail: zagitov_ilmir@mail.ru

Albina R. Romanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0000-9226-9610, e-mail: alba.romashka@mail.ru

Dina D. Sakaeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: ddsakaeva@bashgmu.ru

Elza K. Khusnutdinova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2987-3334, e-mail: elzakh@mail.ru

Darya S. Prokofyeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0229-3188, e-mail: dager-glaidd@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2025

После доработки 18.02.2025

Принята к публикации 28.05.2025

Received 29.01.2025

Revision received 18.02.2025

Accepted 28.05.2025