

Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, В.А. Никитина, А.И. Головкова, А.С. Осташкин, Е.С. Любаева, М.Ю. Сухова, Ю.Д. Удалов

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАННЕГО ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ ПРИ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НОСИТЕЛЕЙ АЛЛЕЛЯ TNF-308A

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Татьяна Федоровна Маливанова, e-mail: tmalivanova@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Адьювантная лучевая терапия (АДЛТ) является фундаментальным подходом в комплексном лечении онкологических заболеваний, в том числе РМЖ – наиболее распространенной локализации злокачественной опухоли у женщин. Степень раннего лучевого повреждения кожи (РЛПК), распространенного осложнения АДЛТ, может рассматриваться как критерий индивидуальной радиочувствительности. Важным звеном иммунного ответа на повреждающее действие ионизирующего излучения является провоспалительный цитокин TNF. Ген TNF занимает центральное положение в комплексе генов HLA и имеет ряд одно-нуклеотидных полиморфизмов. Примерно половина носителей минорного аллеля полиморфизма TNF-308A/G может входить в наследуемый гаплотип AN8.1. Целью исследования была оценка влияния полиморфизмов гена TNF и генов комплекса HLA на степень РЛПК у больных РМЖ при проведении курса АДЛТ.

Материал и методы: В исследование включено 145 больных РМЖ, прошедших курс АДЛТ (ПОД 2 Гр до СОД 50 Гр). Степень РЛПК определялась врачом-радиологом. Полиморфизмы генов TNF (–863 C/A, –308 G/A, –238 G/A), HSPA1B+1267A/G и IKBL-62T/A и маркерные аллели гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) определяли методом аллель-специфической ПЦР и ПЦР-ПДФ.

Результаты: У всех больных РМЖ в течение курса АДЛТ были выявлены РЛПК: I степени – 57,9 %, II степени – 35,9 %, III степени – 6,2 %. Были выделены три генетические группы сравнения: носители аллеля TNF-308A и одновременно трех маркерных аллелей AN8.1 (11,7 %); носители аллеля TNF-308A вне гаплотипа AN8.1 (11,0 %); носители гомозиготы дикого аллеля TNF-308GG (77,3 %). Процентные доли больных РМЖ с II–III степенью РЛПК были достоверно выше у носителей аллеля TNF-308A вне гаплотипа AN8.1, чем у остальных больных РМЖ (75,0 % и 38,0 % соответственно, $p=0,0065$; $RR=1,97$, 95 % CI [1,38, 2,83]). Увеличение доли больных РМЖ с II–III степенью РЛПК при дополнительном носительстве гомозиготы TNF-863CC до 85,7 %, по сравнению с 37,4 % для остальных больных РМЖ ($p=0,0009$), дополнительно увеличивает относительный риск до $RR=2,92$, 95 % CI [1,68, 3,12]. Включение в анализ других исследованных полиморфизмов дополнительного эффекта не оказывало.

Заключение: Впервые выявлена гетерогенность реакции носителей аллеля –308A гена TNF на лучевую терапию, которая проявляется в зависимости от включения или не включения этого аллеля в наследуемый гаплотип AN8.1 комплекса HLA. Выявлена генетическая группа с повышенной индивидуальной радиочувствительностью – носители TNF-308A вне гаплотипа AN8.1.

Ключевые слова: адьювантная лучевая терапия, раннее лучевое поражение кожи, рак молочной железы, фактор некроза опухоли

Для цитирования: Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Никитина В.А., Головкова А.И., Осташкин А.С., Любаева Е.С., Сухова М.Ю., Удалов Ю.Д. Гетерогенность раннего лучевого повреждения кожи при адьювантной лучевой терапии у больных раком молочной железы, носителей аллеля TNF-308a // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 5. С. 98–103. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-98-103

T.F. Malivanova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, Y.B. Suchkova, D.Y. Usupzhanova, V.A. Brunchukov, V.A. Nikitina, A.I. Golovkova, A.S. Ostashkin, E.S. Lubaeva, M.Yu. Sukhova, Yu.D. Udalov

Heterogeneity of the Early Radiation-Induced Skin Damage to Adjuvant Radiation Therapy of Breast Cancer Patients Allele TNF-308A Carriers

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Tatyana Feodorovna Malivanova, e-mail: tmalivanova@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The use of ionizing radiation is a fundamental approach in the complex treatment of oncological diseases, including breast cancer (BC), the most common localization of malignancies in women. The degree of early radiation-induced skin damage (ERSD), a common complication of adjuvant radiation therapy (ART), can be considered as a criterion of individual radio sensitivity. An important link in the immune response to the damaging effects of ionizing radiation is the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF). The TNF gene occupies a central position in the HLA gene complex and has a number of single-nucleotide polymorphisms. Approximately half of the carriers of the minor allele of TNF-308A/G polymorphism may be included in the ancestral haplotype AN8.1. The aim of the study was to assess the effect of polymorphisms of the TNF gene and genes of the HLA complex on the degree of ERSD in patients with breast cancer during the course of ART.

Material and methods: The study included 145 BC patients who underwent a course of ART (2 Gy in 25 fractions). The degree of ERSD was determined by a radiologist. Polymorphisms of genes TNF (–863C/A, –308G/A, –238G/A), HSPA1B+1267A/G and IKBL-62T/A and marker alleles of haplotype AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) were determined by the PCR-SSP and PCR-RFLP.

Results: ERSD was detected in all BC patients during the course of ART: grade I – 57.9 %, grade II – 35.9 %, grade III – 6.2 %. Three genetic comparison groups were identified: carriers of the allele TNF-308A and simultaneously three marker alleles of haplotype AH8.1 (11.7 %); carriers of the allele TNF-308A without the AH8.1 haplotype (11.0 %); carriers of the wild allele homozygote TNF-308GG (77.3 %). The percentages of BC patients with grade II-III ERSD were significantly higher in carriers of the TNF-308A allele without the AH8.1 haplotype than in other BC patients (75.0 % and 38.0 %, respectively, $p=0.0065$; $RR=1.97$, 95 % CI [1.38, 2.83]). An increase in the proportion of BC patients with grade II-III ERSD with additional TNF-863CC homozygote to 85.7 %, compared with 37.4% for other breast cancer patients ($p=0.0009$), further increases the relative risk to $RR=2.92$, 95 % CI [1.68, 3.12]. The inclusion of other studied polymorphisms in the analysis did not have an additional effect.

Conclusion: For the first time, the heterogeneity of the reaction of allele TNF-308A carriers to radiation therapy has been revealed, which manifests itself depending on the inclusion or non-inclusion of this allele in the ancestral haplotype AH8.1 of the HLA complex. A genetic group with increased individual radio sensitivity has been identified as TNF-308A carriers without the haplotype AH8.1.

Keywords: *adjuvant radiation therapy, early radiation-induced skin damage, breast cancer, tumor necrosis factor*

For citation: Malivanova TF, Astrelina TA, Kobzeva IV, Suchkova YB, Usupzhanova DY, Brunchukov VA, Nikitina VA, Golovkova AI, Ostashkin AS, Lubaeva ES, Sukhova MYu, Udalov YuD. Heterogeneity of the Early Radiation-Induced Skin Damage to Adjuvant Radiation Therapy of Breast Cancer Patients Allele TNF-308A Carriers. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(5):98–103. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-98-103

Введение

При наиболее распространенной локализации злокачественной опухоли у женщин – раке молочной железы (РМЖ) – курс адьювантной лучевой терапии (АДЛТ) рекомендован при всех стадиях заболевания. Ионизирующее излучение, направленное на уничтожение опухолевых клеток, повреждает также и здоровые ткани. Лучевое поражение кожи представляет собой наиболее распространенное осложнение АДЛТ, с которым сталкиваются до 95 % больных РМЖ, и может рассматриваться в качестве критерия индивидуальной радиочувствительности. Раннее лучевое поражение кожи (РЛПК) развивается в течение нескольких недель после воздействия ионизирующего излучения, поздние проявления могут возникать через месяцы и годы после лечения. Первая доза облучения вызывает острое повреждение базальных кератиноцитов, стволовых и эндотелиальных клеток, клеток эпидермиса, при этом высвобождаются цитокины и хемокины, происходит рекрутинг иммунных клеток, запускаются механизмы заживления и восстановления ткани. При длительном воздействии ионизирующего излучения процесс продолжается, истощение и дисбаланс регуляторных факторов может приводить к структурным изменениям кожи и соединительной ткани [1, 2].

Несмотря на значительный прогресс в изучении цитокиновой сети, ее роль в патофизиологии лучевого поражения кожи остается недостаточно изученной. Центральным звеном цитокинового каскада в ответ на повреждающее воздействие является про-воспалительный цитокин фактор некроза опухоли (TNF, Tumor Necrosis Factor), который продуцируется клетками иммунной системы во всех фазах заживления [3, 4].

Ген TNF расположен на 6-й хромосоме (6p21.3) и занимает центральное положение в комплексе генов гистосовместимости HLA III класса, где также находятся гены, кодирующие компоненты системы комплемента, белков теплового шока HSP, участвующих в реакции на стресс, иммуно-регуляторный фактор ИКВЛ, другие модуляторы иммунной системы (рис. 1). Гены HLA на всем протяжении комплекса могут формировать высоко консервативные наследуемые гаплотипы (AH, ancestral haplotype) [5]. AH8.1 – один из наиболее распространенных гаплотипов (встречается примерно у 10 % европейцев) – связан с аутоиммунными состояниями. AH8.1 охватывает всю протяженность комплекса HLA, содержит аллели HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03, а также минорный аллель A однонуклеотидного полиморфизма гена TNF-308A/G [6]. В регуляторной области гена TNF расположено еще несколько функциональных полимор-

физмов, связанных с уровнем продукции этого цитокина (рис. 1).

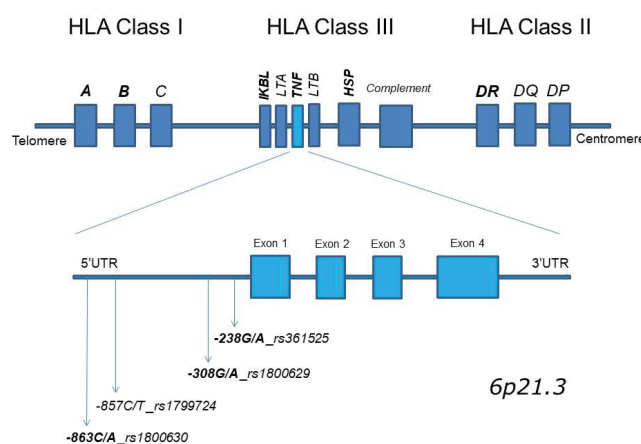


Рис. 1. Гены комплекса гистосовместимости HLA и полиморфизмы области гена TNF

Fig. 1. Polymorphisms of HLA complex genes and TNF gene region

Изучению влияния полиморфизмов гена TNF на ранние проявления радиочувствительности при АДЛТ РМЖ до сих пор было посвящено лишь несколько исследований. Так, на выборке 2036 больных РМЖ при анализе полиморфизмов 35 генов только для TNF-308A/G удалось обнаружить ассоциацию с такими ранними клиническими проявлениями радиочувствительности, как телеангиэктазия и общая токсичность [7]. В другом исследовании на выборке 125 больных РМЖ взаимодействие двух полиморфизмов TNF-308A/G и IL6-174C/G было ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой степени радиодерматита [8]. Таким образом, кажется привлекательной возможность использовать полиморфизм гена TNF-308A/G в качестве прогностического маркера ранней радиочувствительности.

В нашей предыдущей работе мы показали, что только половина носителей аллеля TNF-308A, а именно, не несущие маркерные аллели гаплотипа AH8.1, имеет предрасположенность к повышенному содержанию цитокина в сыворотке крови больных РМЖ до операции, до начала и по окончании курса АДЛТ [9]. Было сделано предположение, что у носителей TNF-308A реакция на различные воздействия может отличаться в зависимости от включения или не включения этого аллеля в гаплотип AH8.1.

Цель исследования – оценка влияния полиморфизмов гена TNF и генов комплекса HLA на степень РЛПК у больных РМЖ при проведении курса АДЛТ.

Таблица 1

Праймеры для аллель-специфической ПЦР и ПЦР-ПДРФ
Primers for PCR-SSP and PCR-RFLP

Полиморфизм	Праймеры	ПЦР-продукт	Рестриктаза	Фрагменты
TNF-863(C/A)	C_F: 5'-CgAgTATggggACCCCC-3'	263 bp	-	-
	A_F: 5'-gAgTATggggACCCCCA-3'			
	R: 5'-CCgggAATTCACAgACCCC-3'			
TNF-308(G/A)	A_F: 5'-AATAggTTTTgAggggCATgA-3'	184 bp	-	-
	G_F: 5'-ATAggTTTTgAggggCATgg-3'			
	R: 5'-TCTCggTTCCTTCCATCg-3'			
TNF-238(G/A)	F: 5'-AAACAgACCACAgACCTggTC-3'	155 bp	BamH I	155 A
	R: 5'-CTCACACTCCCCATCCTCCGgATC-3'			135+20 G
IKBL-62(T/A)	F: 5'-AgTTCACCTCCgTCCTCCA-3'	301 bp	Pvu II	301 A
	R: 5'-CggATggggAAAATTTTT-3'			281+20 T
HSPA1B +1267(A/G)	F: 5'-CATCgACTTCTACACgTCC-3'	428 bp	PstI	428 A
	R: 5'-CggAgTAggTggTgAAgATC-3'			247+181 G
HLA-A*01	F: 5'-ggACCaggAgACACggAATA-3'	577 bp	-	-
	R: 5'-AggTATCTgCggAgCCCg-3'			
HLA-B*08	F: 5'-gACCggAACACAgATCTT-3'	606 bp	-	-
	R: 5'-CCgCgCgCTCCAAGCgTg-3'			
HLA-DRB1*03	F: 5'-TACTTCCATAACCAggAggAgA-3'	151 bp	-	-
	R: 5'-TgCAGTAgtTgTCCACCCg-3'			

Материал и методы

В исследование включено 145 женщин с подтвержденным патологическим диагнозом РМЖ без отдаленных метастазов. Все пациентки после хирургического лечения проходили курс АДЛТ (РОД 2 Гр до СОД 50 Гр). Степень РЛПК определялась врачом-радиологом: I степень – очаговая слабовыраженная эритема, сухое шелушение; II степень – яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отек; III степень – сливной влажный эпидермит; IV степень – некроз. Данные о возрасте, стадии заболевания, степени злокачественности, гистологическом типе и молекулярном подтипе опухоли получали из медицинской карты пациента. До начала исследования от каждого из участников получено информированное добровольное согласие, в соответствии с этическими стандартами нашего центра и Национального комитета по исследовательской этике.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови. Интересующие полиморфизмы определяли методом аллель-специфической ПЦР и ПЦР-ПДРФ (табл. 1).

Для проверки согласия распределения генотипов с распределением, равновесным по Харди-Вайнбергу, использовали критерий согласия χ^2 Пирсона. При анализе генетических групп использовали доминантную модель. При статистическом анализе группы сравнивали критерием χ^2 Пирсона или точным двусторонним критерием Фишера, для всех критериев различия считали достоверными при достижении $p < 0,05$. Показатель относительного риска исхода представляли как RR [95 % CI].

Результаты исследования

В полученной выборке (N=145) у всех больных РМЖ в течение курса АДЛТ были выявлены РЛПК: I степени – 84 (57,9 %), II степени – 52 (35,9 %), III степени – 9 больных РМЖ (6,2 %). Для дальнейшего анализа использовали объединенную группу – 61 женщина с II–III степенью РЛПК (42,1 %). Случаев IV степени лучевого поражения в исследованной выборке не наблюдалось. По клинико-морфологическим характеристикам группы больных РМЖ с I степенью РЛПК и со II–III степенью РЛПК статистически значимо не отличались (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ в группах с I и II–III степенью РЛПК

Table 2

Clinical and morphological characteristics of BC patients in groups with grade I and II–III ERSD

Клинико-морфологические характеристики	Всего	I степень РЛПК	II–III степень РЛПК
	N=145	N=84	N=61
Средний возраст	58,2 (от 33 до 87)	58,0 (от 34 до 78)	58,5 (от 33 до 87)
95 %CI	[56,5, 59,9]	[55,6, 60,3]	[55,9, 61,1]
0–I стадия	53 (36,6 %)	25 (29,8 %)	28 (45,9 %)
II стадия	62 (42,8 %)	38 (45,2 %)	24 (39,3 %)
III стадия	30 (20,7 %)	21 (25,0 %)	9 (14,8 %)
G1	15 (11,3 %)	8 (10,7 %)	7 (12,1 %)
G2	82 (61,7 %)	45 (60,0 %)	37 (63,8 %)
G3	36 (27,1 %)	22 (29,3 %)	14 (24,1 %)
нет данных	12	9	3
Lum A	43 (29,7 %)	23 (27,4 %)	20 (32,8 %)
Lum B	78 (53,8 %)	46 (54,8 %)	32 (52,5 %)
HER2 pos	9 (6,2 %)	4 (4,8 %)	5 (8,2 %)
TN	15 (10,3 %)	11 (13,1 %)	4 (6,6 %)
Неспецифический	116 (80,0 %)	69 (82,1 %)	47 (77,0 %)
Дольковый тип	22 (15,2 %)	11 (13,1 %)	11 (18,0 %)
Другие	7 (4,8 %)	4 (4,8 %)	3 (4,9 %)

Вся выборка была протестирована на полиморфизмы генов TNF (-863C/A, -308G/A, -238G/A), HSPA1B+1267A/G и IKBL-62T/A и маркерные аллели гаплотипа АН8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) (табл. 3). Распределение полученных генотипов для всех полиморфизмов не отличалось от теоретического распределения по Харди-Вайнбергу ($p > 0,05$). Так же по распределению генотипов статистически значимо не отличались группы больных РМЖ с I степенью РЛПК и со II–III степенью РЛПК. В то же время можно отметить двукратное превышение встречаемости генотипа TNF-863 AA+CA у больных с I степенью РЛПК по сравнению

Таблица 3

Распределение генотипов у больных РМЖ в группах с I и II–III степенью РЛПК
Distribution of genotypes in BC patients in groups with grade I and II–III ERSD

Генотипы	Всего N=145	I степень РЛПК N=84	II–III степень РЛПК N=61
TNF-238 AG	11 (7,6 %)	6 (7,1 %)	5 (8,2 %)
TNF-238 GG	134 (92,4 %)	78 (92,9 %)	56 (91,8 %)
TNF-308 AA+AG	33 (22,8 %)	15 (17,9 %)	18 (29,5 %)
TNF-308 GG	112 (77,2 %)	69 (82,1 %)	43 (70,5 %)
TNF-863 AA+CA	27 (18,6 %)	20 (23,8 %)	7 (11,5 %)
TNF-863 CC	118 (81,4 %)	64 (76,2 %)	54 (88,5 %)
HSPA1B+1267 GG+AG	86 (59,3 %)	47 (56,0 %)	39 (63,9 %)
HSPA1B+1267 AA	59 (40,7 %)	37 (44,05 %)	22 (36,1 %)
IKBL -62 AA+AT	69 (47,6 %)	43 (51,2 %)	26 (42,6 %)
IKBL -62 TT	76 (52,4 %)	41 (48,8 %)	35 (57,4 %)
HLA-A1 pos	31 (21,4 %)	21 (25,0 %)	10 (16,4 %)
HLA-A1 neg	114 (78,6 %)	63 (75,0 %)	51 (83,6 %)
HLA-B8 pos	20 (13,8 %)	11 (13,1 %)	9 (14,8 %)
HLA-B8 neg	125 (86,2 %)	73 (86,9 %)	52 (85,2 %)
HLA-DR3 pos	26 (17,9 %)	15 (17,9 %)	11 (18,0 %)
HLA-DR3 neg	119 (82,1 %)	69 (82,1 %)	50 (82,0 %)

со II–III степенью РЛПК (23,8 % и 11,5 %, соответственно; $p=0,083$).

Для дальнейшего анализа были выделены три генетические группы сравнения, ключевым признаком которых является полиморфизм TNF-308G/A и гаплотип АН8.1. Группу носителей аллеля TNF-308A и одновременно трех маркерных аллелей АН8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08, HLA-DRB1*03) – «полный» гаплотип – обозначили как АН8.1pos. Встречаемость этой генетической группы в исследованной выборке составила 11,7 % (17 из 145). Остальная выборка была представлена 112 носителями гомозиготы дикого аллеля TNF-308GG (77,3 %) и 16 носителями аллеля TNF-308A вне гаплотипа АН8.1 (11,0 %).

Распределение трех групп сравнения статистически значимо различалось для больных с I степенью и II–III степенью РЛПК ($\chi^2=8,061$; $df=2$; $p=0,018$). Носители аллеля TNF-308A вне гаплотипа АН8.1 достоверно чаще встречались среди больных со II–III степенью РЛПК по сравнению с I степенью РЛПК (19,7 % и 4,8 % соответственно; $p=0,0065$) (рис. 2). Следует отметить, что «неполный» гаплотип – 1 или 2 маркерных аллеля АН8.1 – встречался чаще у носителей аллеля TNF-308A вне гаплотипа АН8.1, чем в группе TNF-308GG (в 37,5 % и 15,2 % случаев соответственно; $p=0,041$), но не влиял на степень РЛПК.

Для определения ассоциации полиморфизмов в рамках HLA III класса рассматривали распределение полиморфизмов генов TNF, IKBL и HSPA1B в выделенных генетических группах TNF-308GG, TNF-308A и АН8.1pos (табл. 4). Из таблицы видно, что относительно TNF-308G/A полиморфизмы TNF-863C/A и TNF-238G/A являются независимыми маркерами. Аллель IKBL-62A ассоциирован с аллелем TNF-308A, а аллель HSPA1B+1267G ассоциирован с гаплотипом АН8.1, что соответствует представлению о сцепленности генов на всей протяженности комплекса HLA.

На рис. 3 представлены процентные доли больных РМЖ со II–III степенью РЛПК в генетических группах с двойными полиморфизмами из табл. 4 (данные

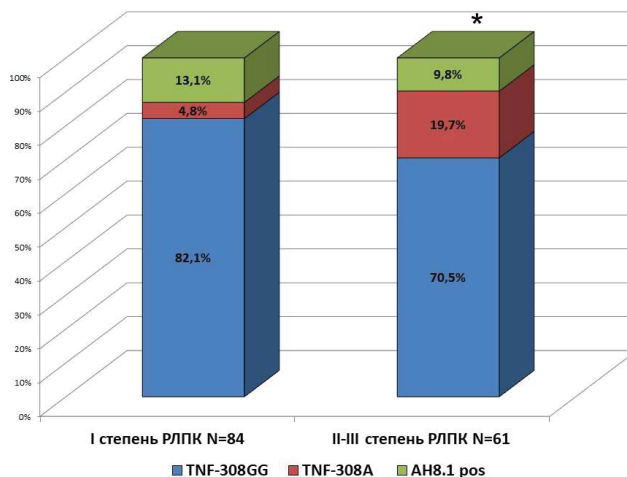


Рис. 2. Распределение генетических групп, ключевым признаком которых является полиморфизм TNF-308G/A и гаплотип АН8.1, у больных РМЖ с I и II–III степенью РЛПК

Fig. 2. Distribution of genetic groups, the key feature of which is TNF-308G/A polymorphism and haplotype АН8.1, in BC patients with grade I and II–III ERSD

Таблица 4

Распределение генотипов в генетических группах сравнения
Distribution of genotypes in genetic comparison groups

Генотипы	Всего N=145	TNF-308GG N=112	TNF-308A N=16	АН8.1pos N=17
АН8.1 pos	17 (11,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	17 (100,0 %)
АН8.1 neg	128 (88,3 %)	112 (100,0 %)	16 (100,0 %)	0 (0,0 %)
$\chi^2=145,000$; $df=2$; $p<0,001$				
TNF-863 AA+CA	27 (18,6 %)	23 (20,5 %)	2 (12,5 %)	2 (11,8 %)
TNF-863 CC	118 (81,4 %)	89 (79,5 %)	14 (87,5 %)	15 (88,2 %)
$\chi^2=1,194$; $df=2$; $p=0,551$				
TNF-238 AG	11 (7,6 %)	9 (8,0 %)	1 (6,25 %)	1 (5,9 %)
TNF-238 GG	134 (92,4 %)	103 (92,0 %)	15 (93,75 %)	16 (94,1 %)
$\chi^2=0,143$; $df=2$; $p=0,931$				
IKBL-62 AA+AT	69 (47,6 %)	37 (33,0 %)	15 (93,75 %)	17 (100 %)
IKBL-62 TT	76 (52,4 %)	75 (67,0 %)	1 (6,25 %)	0 (0,0 %)
$\chi^2=41,903$; $df=2$; $p<0,001$				
HSPA1B+1267 AG+GG	86 (59,3 %)	60 (53,6 %)	9 (56,25 %)	17 (100,0 %)
HSPA1B+1267 AA	59 (40,7 %)	52 (46,4 %)	7 (43,75 %)	0 (0,0 %)
$\chi^2=13,253$; $df=2$; $p=0,002$				

для групп менее 7 человек на рисунке не представлены). Для всей выборки II–III степень РЛПК развивалась достоверно чаще у носителей аллеля TNF-308A вне гаплотипа АН8.1, чем у остальных больных РМЖ (12 из 16–75,0 % и 49 из 129–38,0 %, соответственно, $p=0,0065$; $RR=1,97$, 95 % CI [1,38; 2,83]), независимо от второго включенного в анализ полиморфизма. Таким образом, только носительство TNF-308 A вне гаплотипа АН8.1 почти в два раза увеличивает риск развития более тяжелой степени РЛПК при проведении АДЛТ. При этом, увеличение доли больных РМЖ со II–III степенью РЛПК при дополнительном носительстве гомозиготы TNF-863CC до 85,7 % (12 из 14), по сравнению с 37,4 % (49 из 131) для остальных больных РМЖ ($p=0,0009$), дополнительно увеличивает относительный риск до $RR=2,92$, 95 % CI [1,68, 3,12], что может указывать на кумулятивный эффект двух полиморфизмов гена TNF.

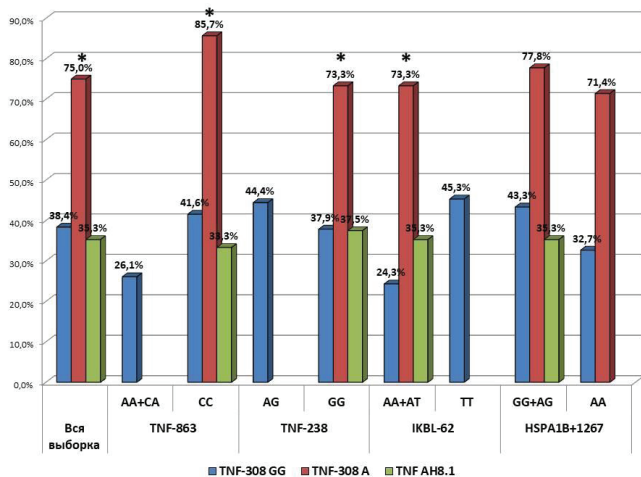


Рис. 3. Процентные доли больных РМЖ с II–III степенью РЛПК в выделенных генетических группах

Fig. 3. Percentages of BC patients with grade II–III ERSD in the selected genetic groups

Обсуждение

В своей работе мы впервые продемонстрировали гетерогенность реакции носителей аллеля 308A гена TNF на лучевую терапию, которая проявляется в зависимости от включения или не включения этого аллеля в наследуемый гаплотип AN8.1. При проведении стандартного курса АДЛТ у больных РМЖ достоверно большее число носителей TNF-308A вне гаплотипа AN8.1 имело высокую степень РЛПК, тогда как число носителей TNF-308A, включенного в гаплотип AN8.1, соответствовало этому показателю у большинства больных РМЖ носителей распространенного генотипа TNF-308GG. В совокупности с нашими предыдущими исследованиями, которые показали, что носители аллеля 308A гена TNF только вне гаплотипа AN8.1 имеют повышенный уровень цитокина [9], можно объяснить индивидуальную радиочувствительность ассоциацией именно с этим высоко-экспрессирующим аллелем, но не гаплотипом AN8.1. Включение в исследование полиморфизмов HSPA1B+1267A/G и IKBL-62T/A не выявило дополнительной связи генов области HLA III класса со степенью РЛПК.

В публикациях, посвященных влиянию гаплотипа AN8.1 на предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, напротив, ключевым механизмом считают хроническое воспаление и повышенный уровень цитокина, связанный с наличием TNF-308A в составе гаплотипа AN8.1 [6, 10]. Объяснение противоречия между нашими данными и данными, касающимися аутоиммунных заболеваний, возможно, лежит в области крайне мало изученных механизмов отрицательной корреляции между РМЖ и такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [11, 12].

Обнаруженная ассоциация II–III степени РЛПК с аллелем TNF-308A вне гаплотипа AN8.1 в перспективе может быть использована для прогноза индивидуальной радиочувствительности больных РМЖ. Фактический наш тест основан на исключении генетической группы с «нормальной» реакцией на облучение, характерной для 89 % больных РМЖ (из них 77 % – носители TNF-308GG, 12 % – носители AN8.1), тогда как радиочув-

ствительная группа представлена 11 % больных РМЖ – носителей аллеля TNF-308A без идентифицированного HLA-генотипа.

Генетическое тестирование индивидуальной радиочувствительности критически необходимо для разработки протоколов персонализированной лучевой терапии. Отсутствие прогностических тестов при наблюдающейся повышенной реакции на АДЛТ у небольшого числа пациентов приводит к ограничению стандартной дозы облучения, что из-за прямой зависимости между дозой облучения и контролем над опухолью может снижать эффективность лучевой терапии у большинства пациентов. В результате поиска вариаций в генах-кандидатах, участвующих в репарации ДНК (ATM, BRCA1/2 и TP53), антиоксидантных ферментах (SOD2), цитокинах (TGFB1, IL1, IL6), в клинической практике только такие редкие моногенные заболевания, как носительство гомозиготы мутантного гена ATM, связывают с повышенной радиочувствительностью [13, 14].

Триггеры ранней радиочувствительности, помимо прочих факторов, могут оказывать существенное влияние и на поздние эффекты лучевой терапии – хронические незаживающие язвы, сосудистый фиброз. Кроме того, последнее время появились публикации, с позиций доказательной медицины связывающие АДЛТ молочной железы с такими отдаленными последствиями лечения, как вторые первичные опухоли [15]. Анализ 875880 случаев РМЖ показал, что проведение лучевой терапии достоверно связано с риском развития рака кожи различных типов (меланомы, карциномы Меркеля, гемангиосаркомы и др.). Однако, поскольку частота второго рака кожи в целом для выборки оказалась невелика, авторы не нашли целесообразным изменение рекомендаций по лечению [16].

Предрасположенность к повышенной продукции цитокина TNF в выявленной нами группе носителей аллеля 308A гена TNF вне гаплотипа AN8.1 может быть биологической основой повышенного риска как ранних, так и поздних осложнений АДЛТ, наряду с другими факторами, неблагоприятно влияющими на общую выживаемость больных РМЖ. Ранее, на независимой выборке из 278 российских больных РМЖ, именно для этой генетической группы было показано существенное снижение 10-летней общей выживаемости [17]. Таким образом, наше исследование говорит о необходимости индивидуализированного подхода и наблюдения за генетической группой, которая была нами идентифицирована как радиочувствительная. Возможно, превентивное использование препаратов, направленных на снижение местной воспалительной реакции [18], сможет остановить развитие тяжелой степени РЛПК у больных РМЖ, предрасположенных к осложнениям при проведении курса АДЛТ.

Заключение

Впервые выявлена гетерогенность реакции носителей аллеля 308A гена TNF на лучевую терапию, которая проявляется в зависимости от включения или не включения этого аллеля в наследуемый гаплотип AN8.1 генов комплекса HLA. Относительный риск развития более высокой степени РЛПК при проведении курса АДЛТ для носителей аллеля TNF-308A вне гаплотипа AN8.1 в два раза выше, а при дополнительном носительстве гомозиготы TNF-863CC в три раза выше, чем для остальных больных РМЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Bennardo L., Passante M., Cameli N., Cristaudo A., Patruno C., Nistico S.P., Silvestri M. Skin Manifestations after Ionizing Radiation Exposure: a Systematic Review. *Bioengineering* 2021;8:153. doi: 10.3390/bioengineering8110153.
- Smith A.O., Ju W., Adzraku S.Y., Wenyi L., Yuting C., Qiao J., Xu K., Zeng L. Gamma Radiation Induce Inflammation Signaling and Pyroptosis in Microvascular Endothelial Cells. *J Inflamm Res*. 2021;14:3277-3288. doi: 10.2147/JIR.S318812.
- De Sanctis V.D., Agolli L., Visco V., Monaco F., Muni R., Spagnoli A., Campanella B., Valeriani M., Minniti G., Osti M.F., Amanti C., Pellegrini P., Brunetti S., Costantini A., Alfio M., Torrisi M.R., Marchetti P., Enrici R.M. Cytokines, Fatigue, and Cutaneous Erythema in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiation Therapy. *Biomed Res Int*. 2014;523568. doi: 10.1155/2014/523568.
- Canedo-Dorantes L., Canedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *Int J Inflamm*. 2019;3706315. doi: 10.1155/2019/3706315.
- Kulski J.K., Suzuki S., Shiina T. Human Leukocyte Antigen Super-Locus: Nexus of Genomic Supergenes, SNPs, Indels, Transcripts, and Haplotypes. *Hum Genome Var*. 2022;9:1:49. doi: 10.1038/s41439-022-00226-5.
- Aly T.A., Eller E., Ide A., Gowan K., Babu S.R., Erlich H.A., Rewers M.J., Eisenbarth G.S., Fain P.R. Multi-SNP Analysis of MHC Region: Remarkable Conservation of HLA-A1-B8-DR3 Haplotype. *Diabetes*. 2006;55;5:1265-9. doi: 10.2337/db05-1276.
- Talbot C.J., Tanteles G.A., Barnett G.C., Burnet N.G., Chang-Claude J., Coles C.E., Davidson S., Dunning A.M., Mills J., Murray R.J.S., Popanda O., Seibold P., West C.M.L., Yarnold J.R., Symonds R.P. A Replicated Association between Polymorphisms Near TNF α and Risk for Adverse Reactions to Radiotherapy. *Br J Cancer*. 2012;107;4:748-53. doi: 10.1038/bjc.2012.290.
- Cordoba E.E., Lacunza E., Abba M.C., Fernandez E., Guerci A.M. Single Nucleotide Polymorphisms in ATM, TNF- α and IL6 Genes and Risk of Radiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;836;Pt B:84-89. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.005.
- Malivanova T.F., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nikitina V.A., Suchkova Y.B., Ostashkin A.S., Usupzhanova D.Y., Dobrovolskaya E.I., Brunchukov V.A., Rastorgueva A.A., Lomonosova E. E., Lubaeva E.S., Kretova E.Y., Stepanyants N.G., Sukhova M.Y., Samoilov A.S. Autoimmune Haplotype AH8.1 Normalizes the Level of Tumor Necrosis Factor in the Blood Sera of Breast-Cancer Patients. *Mol. Genet. Microbiol. Virol*. 2023;38:34-40. doi: 10.3103/S089141682301007X.
- Elahi M.M., Asotra K., Matata B.M., Mastana S.S. Tumor Necrosis Factor Alpha -308 Gene Locus Promoter Polymorphism: an Analysis of Association with Health and Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Mar;1792;3:163-72. doi: 10.1016/j.bbdis.2009.01.007.
- Pol J., Paillet J., Plantureux C., Kroemer G. Beneficial Autoimmunity and Maladaptive Inflammation Shape Epidemiological Links between Cancer and Immune-Inflammatory Diseases. *Oncoimmunology*. 2022;11;1:2029299. doi: 10.1080/2162402X.2022.2029299.
- Shah A.A., Igusa T., Goldman D., Li J., Casciola-Rosen L., Rosen A., Petri M. Association of Systemic Lupus Erythematosus Autoantibody Diversity with Breast Cancer Protection. *Arthritis Res Ther*. 2021;23;1:64. doi: 10.1186/s13075-021-02449-3.
- Barnett G.C., West C.M.L., Dunning A.M., Elliott R.M., Coles C.E., Pharoah P.D.P., Burnet N.G. *Nat Rev Cancer*. 2009;9;2:134-42. doi: 10.1038/nrc2587.
- Pereira S., Orlandi E., Deneuve S., Barcellini A., Chalaszczyk A., Behm-Ansmant I., Hettal L., Rancati T., Vogin G., Thariat J. The Normal, the Radiosensitive, and the Ataxic in the Era of Precision Radiotherapy: a Narrative Review. *Cancers* 2022;14:6252. doi: 10.3390/cancers14246252.
- Xia C., Qin L., Wang Y., Yao L., Shia B., Wu S-Y. Risk Factors and Specific Cancer Types of Second Primary Malignancies in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant Radiotherapy: a Case-Control Cohort Study Based on the SEER Database. *Am J Cancer Res*. 2022;12;6:2744-2756. URL: www.ajcr.us / ISSN:2156-6976/ajcr0142447.
- Rezaei S.J., Eid E., Tang J.Y., Kurian A.W., Kwong B.Y., Linos E. Incidence of Nonkeratinocyte Skin Cancer After Breast Cancer Radiation Therapy. *JAMA Network Open*. 2024;7;3:e241632. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1632.
- Маливанова Т.Ф., Алфёрова Е.В., Осташкин А.С., Астрелина Т.А., Мазуренко Н.Н. Общая выживаемость больных раком молочной железы зависит от сочетания полиморфизмов гена фактора некроза опухоли и HLA-гаплотипов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т.38. №1. С. 40-48 [Malivanova T.F., Alforova Ye.V., Ostashkin A.S., Astrelina T.A., Mazurenko N.N. Breast Cancer Patients Overall Survival Depends on a Combination of the Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Gene and HLA-Haplotypes. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2020;38;1:40-48 (In Russ.)]. doi: 10.17116/mol-gen2020380114.
- Simman R., Bach K., Abbas F., Klomparens K., Brickman B.J. Management of Radiation-Induced Tissue Injuries: a Review of Current Treatment Strategies. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jun 16;11;6:e5043. doi: 10.1097/GOX.0000000000005043.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2025. Принята к публикации: 25.06.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.05.2025. Accepted for publication: 25.06.2025.