

Биология

УДК 577.218

*А. Ю. ХОДАЕВА¹, Т. Н. МИРОШНИК¹, А. С. НЕУПОКОЕВА¹, А. К. ХАНСЕИТОВА¹,
Ш. Ж. ТАЛАЕВА², Т. С. БАЛМУХАНОВ¹, Н. А. АЙТХОЖИНА¹*

(¹РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина» КН МОН РК,
Алматы, Казахстан,

²Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, Алматы, Казахстан)

СТРУКТУРНЫЕ ВАРИАЦИИ ГЕНА *p53* И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Аннотация. Проведен анализ распределения генотипов и частот аллелей трех полиморфных локусов в 72 кодоне 4 экзона, в инtronе 3 и в инtronе 6 гена *p53* в казахской и русской этнических группах, больных раком молочной железы. Обнаружено достоверное различие в частотах аллелей для полиморфизма в инtronе 6 ($\chi^2=11,771$ при $p=0,0006$), а также в частотах аллелей для полиморфизма в инtronе 3 между пациентами и контрольной группой русской популяции ($\chi^2=6,155$ при $p=0,013$).

Ключевые слова: рак молочной железы, ген *p53*, частота аллелей, частота генотипов.

Tірек сөздер: сүт безі *icirі*, *p53* ген, аллель жиілігі, генотиптері жиілігі.

Keywords: breast cancer, *p53* gene, the frequencies of alleles, the frequencies of genotypes.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных, онкологических патологий; в развитых странах он поражает каждую десятую женщину [2]. Среди женщин РМЖ по распространенности занимает первое место, особенно у лиц старше 50 лет. Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходиться на молочную железу. В 2000 году РМЖ выявлен у 471 тыс. женщин развивающихся стран, т.е. чаще рака шейки матки (379 тыс.), лидировавшего в предшествующие годы [1]. С точки зрения Международного агентства по изучению рака, рак молочной железы – «идеальная» опухоль для проведения популяционного скрининга.

Увеличение доли пожилых людей в населении развитых стран является одной из основных причин возрастания числа онкологических больных. Действительно, риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раз выше, чем до 65 лет, и почти в 150 раз выше, чем в молодом возрасте (до 30 лет). Кроме увеличения возраста, существуют многие другие факторы риска РМЖ, которые можно разделить на две категории: изменения гормональной регуляции и нарушения в функционировании систем поддержания целостности генома [2].

Обычно источником гормональных нарушений, в первую очередь – гиперэстрогенизации являются факторы современного образа жизни: малое количество родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности кормления грудью, переедание и недостаток физической нагрузки и т.д. Неоднократно подтвержден неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной терапии, а также наличие связи между травмами молочной железы и развитием рака.

Вторая группа факторов, предрасполагающих к РМЖ – это факторы, опосредующие дефицит средств поддержания геномной стабильности. В настоящее время не вызывает сомнений, что процесс онкогенеза заключается в патологических изменениях вначале на молекулярном, а затем на клеточном уровне, а предрасположенность к злокачественным новообразованиям и опухолевая прогрессия могут модифицироваться не только соматическими мутациями, но и аллельными полиморфизмами генов. За последние годы идентифицированы десятки полиморфных генов-кандидатов, которые могут принимать участие в формировании онкологического риска.

Ключевым участником процессов поддержания генетической стабильности и сбалансированного действия систем регуляции деления клеток выступает мультифункциональный белок *p53*. Для гена *p53* установлено 19 полиморфизмов, из которых наиболее ассоциированными с онкогенезом считаются инtron3, инtron6 и экзон4. Полиморфизм в 72 кодоне 4 экзона гена *p53* может быть представлен тремя генотипами (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) образующимися в результате одноклетеотидной замены гуанина (G) на цитозин(C) (CGC – аргинин, CCC – пролин). Данный полиморфизм является наиболее функционально значимым, так как затрагивает ДНК-связывающий домен. При изучении биохимической, биологической, структурной сходности белка при разных генотипах экзона4 выявлено, что аргининовый и пролиновый варианты обладают разной способностью к взаимодействию и активации транскрипции генов-мишеней, что может иметь значение при задержке клеточного деления.

Полиморфизм инtrona3 обусловлен дупликацией 16 пар нуклеотидов и представлен тремя генотипами (w/w, w/dup16, dup16/dup16). Установлено, что ген белка-регулятора MDM2 имеет несколько промоторов и один из них находится в3 интроне, т.е. полиморфизм данного интрана может быть причастен к нарушению процессов активации транскрипции генов-мишеней, необходимых для остановки клеточного цикла и запуска апоптоза, так как MDM2 связывается сN-концом молекулы *p53* и стимулирует убиквитинизацию и протеосомную деградацию белка *p53*.

Полиморфизм инtronab, широко изученный при раке молочной железы, представлен включением аденина в сайт, узнаваемый эндоконъюгатной рестрикции *MspI* (C:CAGG), и за счет этого данный сайт не распознается или теряется (C:CGG). Было установлено, что данный полиморфизм может изменять экспрессию белка *p53*.

Целью настоящей работы было исследование распределения частот аллелей и генотипов гена *p53* (дупликация 16 пар нуклеотидов инtron3, Arg/Pro полиморфизм в 72 кодонеэкзона4и *MspI*-полиморфизм в инtronе6), а также определение отношения шансов (oddratio, OR), указывающее на риск развития заболевания, у больных РМЖ в русской и казахской этнических группах женщин, проживающих на территории Республики Казахстан.

Материалы методы

В исследование включено 315 женщин, больных раком молочной железы, из них 221 казахской национальности и 94 русской национальности, с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ, разных возрастных групп, и на разных стадиях болезни. Средний возраст группы пациентов составил $47,9 \pm 11,2$ лет для казахской группы и $51,2 \pm 11,6$ лет для русской группы. Группу контроля составили 294 практически здоровые женщины, без онкологических заболеваний в семейном анамнезе. Средний возраст группы контроля составил $47,8 \pm 10,5$ лет для казахской группы и $48,8,2 \pm 10,7$ лет для русской группы.

Забор образцов цельной крови проводился на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, города Алматы и Алматинского онкологического диспансера. Забор образцов крови контрольной группы проводился в Городском центре крови, города Алматы. От каждого донора было получено информированное согласие на забор крови и использование ее в исследовательских целях, с соблюдением анонимности.

Материалом для исследований служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с использованием наборов фирм «Qiagen» и «Axygen» (США) в соответствии с рекомендуемыми протоколами.

Для исследования полиморфизмов в экзоне 4 и инtronе 6 гена *p53* применялся метод ПЦР-ПДРФ с использованием фланкирующих праймеров:

5'-GTCCTCTGACTGCTCTTCACCCATCTAC-3' – прямой и

5'-GGGATACGGCCAGGCATTGAAGTCTC-3' – обратный – для кодона 72 экзона 4;

5'-TGGCCATCTACAAGCAGTCA-3' и

5'-TTCCACATCTCATGGGGTTA-3' – для интрана 6. Для определения наличия мутации использовали эндоконъюгатную рестрикцию *BstFNI* и *MspI* – для экзона 4 и интрана 6, соответственно, и последующее разделение фрагментов в 8% полиакриламидном геле.

Наличие дупликации в инtronе3 определяли с помощью Touchdown варианта ПЦР с использованием следующих олигонуклеотидов: 5'-TGGGACTGACTTCTGCTCTT-3' и 5'-TCAAATCATCCATTGCTTGG-3'. Детекцию дупликации проводили по размеру ПЦР продукта.

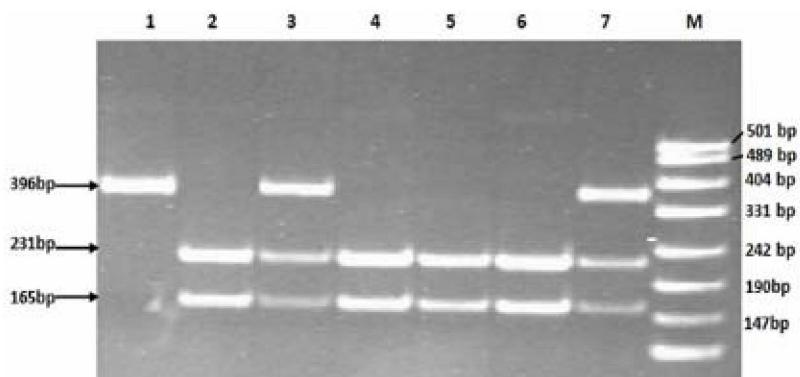
Распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам были проверены на соответствие ожидаемым при соблюдении равновесия Харди–Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p \leq 0,05$. Отношение шансов (oddratio, OR), указывающее на риск развития заболевания при определенном генотипе, рассчитывался по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих вариантный генотип соответственно, c и d – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих вариантный генотип. OR указан с 95 % доверительным интервалом (95%CI). При обработке полученных данных использовались программы MicrosoftExcel и Statistica 2005.

Результаты и обсуждение

Генетические варианты гена *p53* присутствуют в этиологии различных видов рака, в том числе и РМЖ. Чтобы оценить вклад каждого полиморфного варианта гена в развитие РМЖ, был проведен статистический анализ распределения частот встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых этнических группах больных и здоровых женщин, а также определение отношения шансов, указывающее на риск развития заболевания

В ходе проведения эксперимента получили следующие результаты по трем полиморфным локусам данного гена.

Полиморфизм в 72 кодоне экзона4. В результате амплификации вариабельного участка в экзоне 4 синтезировался фрагмент ДНК размером 396 пн. Вследствие замены нуклеотида G (*Arg*) на C (*Pro*) в 72 кодоне гена формируется специфический сайт для рестриктизы *Bst*FN_I, в результате при электрофоретическом разделении выявляются фрагменты ДНК размерами 231 и 165 пн. Генотипу PP (*Pro/Pro*) соответствует фрагмент длиной 396 пн., генотипу AA (*Arg/Arg*) – 231 и 165 пн.



М – маркер молекулярной массы; дорожки 1 – генотип PP; дорожка 2, 4, 5, 6 – генотип AA; дорожки 3,7 – генотип AP

Рисунок 1 – Электрофорограмма продуктов рестрикции полиморфного участка экзона4

При тестировании полиморфизмов экзоне 4 не выявлено статистически достоверное значимое превышение частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных РМЖ как в казахской, так и в русской популяциях по сравнению с таковой у здоровых лиц (таблица 1, 2).

Таблица 1 – Распределение генотипов и частоты аллелей в экзоне4 в казахской популяции

| Аллели/ генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------|-------------|----------|-------|
| | Пациенты, n=224 | Контроль, n=172 | | | | |
| A | 0,712 | 0,703 | 1,042 | 0,765-1,419 | 0,069 | 0,792 |
| P | 0,287 | 0,296 | 0,959 | 0,705-1,307 | | |
| AA | 0,513 | 0,512 | 1,007 | 0,677-1,499 | 0,285 | 0,866 |
| AP | 0,397 | 0,384 | 1,059 | 0,704-1,591 | | |
| PP | 0,089 | 0,105 | 1,192 | 0,610-2,331 | | |

Таблица 2 – Распределение генотипов и частоты аллелей в экзоне 4 русской популяции

| Аллели/ генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------|-------------|----------|-------|
| | Пациенты, n=94 | Контроль, n=122 | | | | |
| A | 0,712 | 0,703 | 1,042 | 0,765-1,419 | 3,479 | 0,062 |
| P | 0,287 | 0,296 | 0,959 | 0,705-1,307 | | |
| AA | 0,521 | 0,590 | 0,756 | 0,440-1,300 | 3,115 | 0,210 |
| AP | 0,330 | 0,352 | 0,904 | 0,512-1,596 | | |
| PP | 0,149 | 0,057 | 0,348 | 0,134-0,900 | | |

В русской этнической группе различия в распределении частот аллелей и генотипов существуют (таблица 2), однако их значимость, превышает порог статистической достоверности $p>0,05$.

В общей выборке генотипированных образцов аллель А была обнаружена у 71,2% больных и у 70,3% здоровых в казахской этнической группе. В русской группе – у 68,6% больных, у 76,6% здоровых. Аллель Р обнаружена в 28,7 и 31,3% у больных, и в 29,6 и 23,3% у здоровых в казахской и русской этнических группах соответственно.

В данном участке гена не обнаружено статистически достоверной значимой ассоциации этого участка с развитием РМЖ ($p>0,05$) в обоих исследуемых группах. Однако носительство аллели Р может выступать как рисковой фактор развития РМЖ в русской этнической группе (OR=1,50; 95%CI: 0,978-2,301), а также носительство генотипа PP в казахской этнической группе (OR=1,19; 95%CI: 0,610-2,331).

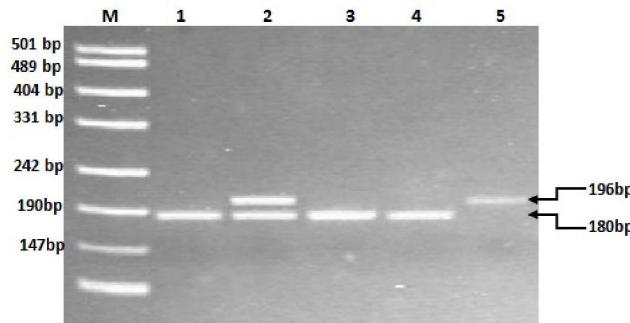
Исследования проведенные в популяции арабских женщин[3], показали увеличение риска развития РМЖ при носительстве аллеля Р аналогичные результаты получены среди японских женщин (OR=2,10, при $p=0,02$)[4]. Противоречивые результаты получены при тестировании данного полиморфизма в индийской популяции. Опубликованы данные (Nizam's Institute of Medical Science) демонстрирующие, что гомозиготное носительство генотипа AA и, в частности, аллеля A, статистически достоверно повышает риск развития РМЖ ($\chi^2=11,791$ при $p=0,003$) [5]. Исследования, проведенные среди жителей северной Индии (города Лакнау, Варанаси, Канпур, Агра) указывает на протективный характер носительства гетерозиготного аргининового варианта (AP) в общей группе и группе женщин с постменопаузой OR=0,42 (95% CI: 0,22-0,81) и OR=0,25 (95%CI: 0,07-0,73) соответственно [6].

В исследованиях, проведенных в китайской и португальской популяциях, статистически достоверных значимых ассоциаций данного полиморфизма с риском развития РМЖ обнаружено не было [7, 8].

Данные мета-анализа показывают, что носительство гетерозиготного генотипа AP статистически снижает риск развития РМЖ в сравнении с гомозиготным носительством AA – OR=0,91 (95%CI: 0,83-1,00). Такой же эффект был показан и для доминантной модели носительства PP/AP vs. AA – OR=0,90 (95%CI: 0,82-0,99) в общей европейской, азиатской и африканской популяциях [9]. Носительство аллели Р снижает риск развития РМЖ среди жителей Средиземноморья и северной Европы, что подтверждается данными – OR=0,40 (95%CI:0,33-0,48) и OR=0,27 (95%CI:0,14-0,32) соответственно [10].

Полиморфизм в инtronе 3. Инсерционно-дупликационный полиморфизм участка интрона 3 детектировался без проведения рестрикционного анализа по изменению размеров тестируемого участка. В результате амплификации данного участка в интроне 3 был получен фрагмент размером 180 пн, характеризующий генотип WW. В результате дупликации участка 16 пн. формировался фрагмент 196 пн. – генотип DD.

При статистической обработке данных в казахской популяции не выявлено статистически достоверно значимых различий в распределении частот встречаемости аллелей и генотипов у больных РМЖ по сравнению с таковыми у здоровых лиц. В русской этнической группе выявлено статистически значимое различие в частотах встречаемости аллелей у больных РМЖ по сравнению с таковыми в контроле и близкое к статистически значимому в распределении аллелей (см. таблицы 3, 4).



М – маркер молекулярной массы; дорожки 1, 3, 4 – генотип WW; дорожка 2, – генотип WD; дорожка 5 – генотип DD

Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции для полиморфизма инtronе 3

Таблица 3 – Распределение генотипов и частоты аллелей в интроне 3в казахской популяции

| Аллели/ генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------|--------------|----------|-------|
| | Пациенты, n=224 | Контроль, n=172 | | | | |
| W | 0,944 | 0,956 | 0,771 | 0,400-1,487 | 0,603 | 0,437 |
| D | 0,055 | 0,0436 | 1,296 | 0,673-2,498 | | |
| WW | 0,893 | 0,913 | 0,805 | 0,412-1,573 | 0,285 | 0,593 |
| WD | 0,103 | 0,087 | 1,185 | 0,604-2,326 | | |
| DD | 0,004 | 0,000 | 2,315 | 0,094-57,193 | | |

Примечание: W – wild type, D – duplication 16 bp.

Таблица 4 – Распределение генотипов и частоты аллелей в интроне 3 в русской популяции

| Аллели/ генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------|--------------|----------|-------|
| | Пациенты, n=93 | Контроль, n=124 | | | | |
| W | 0,876 | 0,943 | 0,424 | 0,212-0,849 | 6,155 | 0,013 |
| D | 0,123 | 0,056 | 2,358 | 1,178-4,720 | | |
| WW | 0,774 | 0,887 | 0,442 | 0,213-0,917 | 3,726 | 0,053 |
| WD | 0,204 | 0,113 | 1,995 | 0,951-4,183 | | |
| DD | 0,022 | 0,000 | 6,803 | 0,323-14,422 | | |

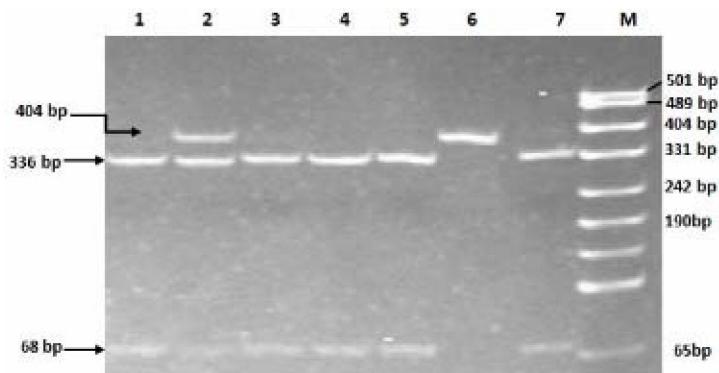
Из 561 проанализированного образца отсутствие инсерции, обозначаемое как аллель W, обнаружено у 94,4% больных и у 95,6% здоровых в казахской этнической группе. В русской группе аллель W выявлена у 87,6% пациентов и у 94,3% здоровых лиц. Наличие инсерции, обозначаемое как аллель D была обнаружена в 5,5 и 4,3% у больных, и в 12,3 и 5,6% у здоровых в казахской и русской этнических группах соответственно.

Ассоциации дупликации в интроне 3 с РМЖ в казахской этнической группе обнаружено не было. В русской этнической группе выявлена статистически достоверно значимая ассоциация дупликации с риском развития РМЖ ($\chi^2=6,155$ при $p=0,013$, OR=2,358).

По данным мета-анализа показано повышение риска развития РМЖ по двух статистическим моделям Ins/Ins+Del/Insvs. Del/Del – OR=1,15 (95% CI: 1,01-1,30), $p=0,04$; Ins/Insvs. Del/Del – OR=1,70 (95% CI: 1,20-2,37), $p=0,003$; среди жителей Средиземноморья и северной Европы [10]. Мета-анализ проведенный с использованием различных сравнительных моделей в европеоидной, азиатской и смешанной популяциях подтверждает, что наличие дупликации повышает риск развития РМЖ: Ins/Ins+Del/Insvs. Del/Del – OR=1,16 (95% CI: 1,03-1,31), $p=0,02$; Ins/Insvs. Del/Del – OR=1,81 (95%CI: 1,30-2,52), $p<0,001$ [11].

Исследования португальских ученых также говорят о повышении риска развития РМЖ при носительстве генотипа DD вместе с наличием заболевания в семейном анамнезе OR=4,40 (95% CI: 1,60-12,0)[8].

Полиморфизм в инtronе 6. В результате амплификации с соответствующими олигонуклеотидными праймерами вариабельного участка интрана 6 был получен фрагмент размером 404 пн, характеризующий генотип AA. Вследствие замены нуклеотида G на A в интроне 6 формируется специфический сайт рестрикции для рестрикты *MspI*, в результате чего при ПААГ-электрофорезе, результаты которого приведены на рисунке 3, выявляются фрагменты ДНК размерами 336 и 68 пн, идентифицирующие генотип GG.



М – маркер молекулярной массы; дорожка 1 – генотип AA; дорожки 2, 3, 4 – генотип GG; дорожка 5 – генотип AG

Рисунок 3 – Электрофорограмма продуктов амплификации и рестрикции для полиморфизма интрана 6

При статистической обработке данных получили следующие результаты. Для полиморфизма в интране 6 в казахской популяции статистически достоверных значимых различий в распределении частот встречаемости аллелей и генотипов выявлено не было (см. таблицу 5). В русской популяции выявили статистически достоверно значимое распределение частот встречаемости аллелей (см. таблицу 6).

Таблица 5 – Распределение генотипов и частоты аллелей винтране 6 в казахской популяции

| Аллели/ генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-------|--------------|----------|-------|
| | Пациенты, n=221 | Контроль, n=172 | | | | |
| G | 0,918 | 0,933 | 0,808 | 0,469-1,391 | 0,592 | 0,441 |
| A | 0,081 | 0,066 | 1,238 | 0,719-2,131 | | |
| GG | 0,842 | 0,866 | 0,826 | 0,470-1,451 | | |
| AG | 0,154 | 0,134 | 1,171 | 0,664-2,063 | | |
| AA | 0,005 | 0,000 | 2,347 | 0,095-57,973 | | |

Таблица 6 – Распределение генотипов и частоты аллелей в интране 6 в русской популяции

| Аллели/ Генотипы | Частота встречаемости | | OR | CI | χ^2 | P |
|---------------------|-----------------------|-----------------|--------|---------------|----------|--------|
| | Пациенты, n=94 | Контроль, n=122 | | | | |
| G | 0,829 | 0,934 | 0,342 | 0,182-0,645 | 11,771 | 0,0006 |
| A | 0,170 | 0,065 | 2,923 | 1,551-5,509 | | |
| GG | 0,702 | 0,869 | 0,362 | 0,183-0,713 | | |
| AG | 0,255 | 0,131 | 2,243 | 1,122-4,485 | | |
| AA | 0,043 | 0,000 | 12,182 | 0,648-229,152 | | |

Из всех проанализированных образцов наиболее часто встречающейся была аллель G, которая обнаруживалась у 91,8% больных и у 93,3% здоровых в казахской этнической группе. В русской группе – у 82,9% больных, у 93,4% здоровых. Аллель A была обнаружена в 8,1 и 17% у больных, и в 6,6 и 6,5% у здоровых в казахской и русской этнических группах соответственно.

Наличие нуклеотидной замены в сайте рестрикции для эндонуклеазы *MspI* имеет статистически достоверно значимое значение для развития РМЖ в русской этнической группе, в отличие от казахской этнической группы. В русской этнической группе показано статистически достоверно значимое влияние мутации на риск развития РМЖ ($\chi^2=11,771$; при $p=0,0006$), а также высокие шансы на развитие РМЖ при носительстве аллеля A – OR=2,923.

Исследования в арабской, индийской, австралийской популяциях женщин показывают отсутствие ассоциации данного участка с предрасположенностью к развитию РМЖ [3, 5, 12, 6]. Эти же данные подтверждают мета-анализ в различных сравнительных моделях[10].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 60-65.
- 2 Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 203-216.
- 3 Shafika Alawadietal. P53 genepolymorphism sand breast can cerriskin Arabwomen // J. Med. Oncol. – 2011. – Vol. 28. – P. 709-715.
- 4 Xin-En Huang et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C 14-to-A4T14 at exon 4 genetic polymorphism with the risk of Japanese breast cancer // J. Breast Cancer. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 307-311.
- 5 D Sureckha et al. Codon 72 and G13964C intron 6 polymorphisms of TP53 in relation to development and progression of breast cancer in India // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2011. – Vol. 12. – P. 1893-1898.
- 6 Virendra Singh et al. Association of polymorphism in MDM-2 and p53 genes with breast cancer risk in Indian women // AEP. – 2008. – Vol. 18, N 1. – P. 48-57.
- 7 Hongxia Ma et al. Joint effects of single nucleotide polymorphisms in P53BP1 and p53 on breast cancer risk in a Chinese population // J. Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27, N 4. – P. 766-771.
- 8 Sandra Costa et al. Impotence of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer // J. BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8, N 32.
- 9 Zhizhong Zhang et al. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies // J. Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol. 120. – P. 509-517.
- 10 Zheng Hu et al. Three common TP53 polymorphisms in susceptibility to breast cancer, evidence from meta-analysis // J. Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol. 120. – P. 705-714.
- 11 Zheng Hu et al. Intron 3 16bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis // J. Carcinogenesis. – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 643-647.
- 12 Anna Marsh et al. The intronic G13964C variant in p53 is not a high-risk mutation in familial breast cancer in Australia // J. Breast Cancer Res. – 2001. – Vol. 3. – P. 346-349.

REFERENCES

- 1 Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Prakticheskaja onkologija. **2010**. Vol. 11, N 2. P. 60-65.
- 2 KuliginaE. Sh. Prakticheskaja onkologija. **2010**. Vol. 11, N 4. P. 203-216.
- 3 Shafika Alawadietal. P53 genepolymorphism sand breast can cerriskin Arabwomen. *J. Med.Oncol.* **2011**. Vol. 28. P. 709-715.
- 4 Xin-En Huang et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C 14-to-A4T14 at exon 4 genetic polymorphism with the risk of Japanese breast cancer. *J. Breast Cancer*. **2003**. Vol. 10, N 4. P. 307-311.
- 5 D Sureckhaet al. Codon 72 and G13964C intron 6 polymorphisms of TP53 in relation to development and progression of breast cancer in India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. **2011**. Vol. 12. P. 1893-1898.
- 6 Virendra Singh et al. Association of polymorphism in MDM-2 and p53 genes with breast cancer risk in Indian women. *AEP*.**2008**. Vol. 18, N 1. P. 48-57.
- 7 Hongxia Ma et al. Joint effects of single nucleotide polymorphisms in P53BP1 and p53 on breast cancer risk in a Chinese population. *J. Carcinogenesis*. **2006**. Vol. 27, N 4. P. 766-771.
- 8 Sandra Costa et al. Impotence of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. *J. BMC Cancer*. **2008**. Vol. 8, N 32.
- 9 Zhizhong Zhang et al. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *J. Breast Cancer Res Treat*. **2010**. Vol. 120. P. 509-517.
- 10 Zheng Hu et al. Three common TP53 polymorphisms in susceptibility to breast cancer, evidence from meta-analysis. *J. Breast Cancer Res Treat*. **2010**. Vol. 120. P. 705-714.
- 11 Zheng Hu et al. Intron 3 16bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis. *J. Carcinogenesis*. **2010**. Vol. 31, N 4. P. 643-647.
- 12 Anna Marsh et al. The intronic G13964C variant in p53 is not a high-risk mutation in familial breast cancer in Australia. *J. Breast Cancer Res*. **2001**. Vol. 3. P. 346-349.

Резюме

A. Ю. Ходаева¹, Т. Н. Мирошник¹, А. С. Неупокоева¹, А. К. Хансеитова¹,
Ш. Ж. Талаева², Т. С. Балмұханов¹, Н. А. Айтқожина¹

(¹М. Ә. Айтқожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан,
²Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ӘЙЕЛДЕР АРАСЫНДА СҮТ БЕЗІ ІСІГІНІҢ ТАРАЛУ ҚАУПИ ЖӘНЕ p53 ГЕНИНІҢ ТҮРЛЕРІ

Сүт безі ісігімен ауыратын қазақ және орыс ұлтты әйелдердің *p53* генінің полиморфты 3 локусы бойынша, 72 кодон 4 экзон, 3 инtron және 6 интронның генотиптері мен аллельдерінің таралу жиіліктеріне талдау жасалды. 6 интронда полиморфизмнің айқын айырмашылығы анықталды ($\chi^2=11,771$ при $p=0,0006$), жәнеде 3 инtron полиморфизмінің аллельдерінің жиілігіндегі орыс ұлтты сүт безі ісігі науқастармен бақылау топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар анықталды ($\chi^2=6,155$ $p=0,013$ -да).

Тірек сөздер: сүт безі ісігі, *p53* ген, аллель жиілігі, генотиптері жиілігі.

Summary

A. Y. Khodayeva¹, T. N. Miroshnik¹, A. S. Neupokoeva¹, A. K. Khanseitova¹,
B. Sh. Zh. Talaev², T. S. Balmukhanov¹, N. A. Aitkhozhina¹

(¹M. A. Aitkhozin institute of molecular biology and biochemistry, Almaty, Kazakhstan,
²Kazakh Research institute of oncology and radiology, Almaty, Kazakhstan)

VARIATION OF p53 GENE AND RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT AMONG WOMEN IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

The distribution of the genotypes and alleles frequencies of three polymorphic sites in codon 72 exon 4, in intron 3 and intron 6 of gene *p53* in Kazakh and Russian ethic groups were analysed in breast cancer (BC) patients. Significant differences in alleles frequencies for polymorphism in intron 6 ($\chi^2=11,771$; $p=0,0006$), also in alleles frequencies for polymorphism in intron 3 between patients and corresponding controls group in Russian ethic groups ($\chi^2=6,155$ при $p=0,013$) were detected.

Keywords: breast cancer, *p53* gene, the frequencies of alleles, the frequencies of genotypes.