

А.К. ХАНСЕИТОВА¹, Е.Е. АШИРБЕКОВ, В.Г. НИГМАТОВА¹,
А.Ю. ХОДАЕВА¹, Ш.Ж. ТАЛАЕВА², Т.С. БАЛМУХАНОВ¹, Н.А. АЙТХОЖИНА¹

АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ *GSTT1*, *GSTM1* И *GSTP1* С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХСТАНА

1-РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, г. Алматы
2-КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы

Проведено изучение нулевого полиморфизма двух глутатион-S-трансфераз, *GSTT1* и *GSTM1* и 105Ile/Val полиморфизма (*rs2495636*) гена *GSTP1*, в двух этнических группах (русская, казахская) женщин, больных раком молочной железы (РМЖ). Распределение генотипов в изученных группах соответствует распределению Харди-Вайнберга. Обнаружены достоверные различия в распределении частот аллелей ($\chi^2 = 5.93$, $p = 0.004$) и генотипов ($\chi^2 = 8.71$, $p = 0.015$) *rs2495636* полиморфизма гена *GSTP1* между группами больных РМЖ и контрольной группой казахской национальности. В русской этнической группе статистически значимых отличий не обнаружено. При исследовании нулевого полиморфизма (отсутствие одной или двух копий генов – *copy number variation*) генов *GSTT1* и *GSTM1* также не обнаружено значимых отличий между больными и здоровыми в исследованных этнических группах.

Риск развития онкологических заболеваний определяется совокупностью как внутренних (генетических), так и внешних факторов. К внешним факторам относится воздействие на человека различных химических веществ, потенциально и фактически канцерогенных: это радиационное и ультрафиолетовое излучение, компоненты пищи, химические вещества, используемые человеком, лекарства и т.п. [1].

Все эти вещества при попадании в человеческий организм подвергаются различным химическим процессам, понижающим химическую активность и потенциальную опасность данных веществ. Комплекс химических реакций, приводящих к снижению активности веществ называется детоксикацией ксенобиотиков и состоит из двух фаз. Первая фаза заключается во взаимодействии с комплексом цитохромов P-450, создающим или освобождающим активные группы. Нередко результатом первой фазы является создание более активных веществ, чем предшествующие. Вторая фаза осуществляется ферментами конъюгации, присоединяющими другие группы или молекулы к веществам, полученным в результате первой фазы [2]. Наиболее важные ферменты второй фазы относятся к группе трансфераз.

В частности, глутатион-S-трансферазы являются ферментами второй фазы детоксикации ксенобиотиков и обеспечивают взаимодействие с глутатионом для обезвреживания метаболитов первой фазы. Цитозольные глутатион-S-трансферазы делятся на восемь классов: α – *GSTA*, μ – *GSTM*, π – *GSTP*, θ – *GSTT*, τ – *GSTZ*, σ – *GSTS*, ρ – *GSTO* и κ – *GSTK*. Аллельный полиморфизм этих трансфераз модифицирует их химическую активность, и, как следствие, является маркером чувствительности организма к канцерогенам [3].

В настоящей работе рассматриваются полиморфизмы трех цитозольных глутатион-S-трансфераз: *GSTP1*, *GSTT1* и *GSTM1*. В гене *GSTP1* наиболее исследованным является однонуклеотидный полиморфизм (*rs2495636*), приводящий к аминокислотной замене в 105 позиции (105Ile/Val) [4]. Данный полиморфизм оказывает влияние на статус рецептора прогестерона и в комплексе с полиморфизмом гена *CYP1B1* является фактором риска РМЖ в американской европеоидной группе. Для генов *GSTT1* и *GSTM1* различными исследователями рассматриваются делеционные полиморфизмы (null), приводящие к синтезу укороченного продукта с практически редуцированной ферментативной активностью [5]. Показана связь нулевого полиморфизма *GSTM1* и *GSTT1* с возникновением рака печени (карцинома), легкого, кишечника, апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, солнечным кератозом, раком головы и шеи, острой лимфобластоидной лейкемией и РМЖ [6, 7].

Целью работы является исследование ассоциации полиморфных изменений в генах глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* с риском развития РМЖ в казахской и русской этнических группах Республики Казахстан).

Материалы и методы

В исследовании использована венозная кровь 181 пациента с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ и 397 практически здоровых доноров без онкологических заболеваний по семейному анамнезу. Средний возраст больных РМЖ составлял 50.3 ± 11.6 (казахи), 55.7 ± 11.7 (русские); средний возраст в контрольной группе – 50.07 ± 8.47 (казахи), 54.8 ± 5.9 (русские).

ДНК выделяли из цельной крови, используя наборы «Ахуген» США TaqDNA-полимераза и маркер молекулярной массы ДНК pUC19/Kzo9 производства «СибЭнзим», Россия.

Полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* исследовали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов олигонуклеотидных праймеров, последовательность которых приведена в работе Khan M.I. [8].

Полиморфизм длин рестриционных фрагментов (ПДРФ-метод) тестируемого участка гена *GSTP1* определяли с использованием рестриктазы BstMAI [9]. Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 8% полиакриламидном геле при силе тока 100 мА в течение 2-3 часов.

Достоверность различий в распределении генотипов и частотах аллелей рассчитывали с помощью критерия Пирсона (χ^2), распределение генотипов в выборках проверяли на соответствие уравнению Харди-Вайнберга (HWE). В качестве индикатора степени связи между наблюдаемыми значениями аллелей и генотипов использовали отношение шансов (odds ratio – OR), доверительный интервал (confidence interval – CI) и относительный риск (relative risk – RR). Точный тест Фишера был использован в случаях, когда значения частот генотипов были неравноценно распределены среди ячеек таблицы (одно из значений – менее 6). Использованы программы Microsoft Excel и Statistica 2005.

Результаты и обсуждение

Для выявления нулевого полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* использована мультиплексная ПЦР с праймерами для гена β -глобина в качестве внутреннего контроля. В результате амплификации участков генов *GSTT1* и *GSTM1* синтезируются фрагменты размером 459 п.н. и 209 п.н., соответственно. Фрагмент 268 п.н. является положительным контролем амплификации (рис. 1).

Нулевой аллель генов *GSTT1* и *GSTM1* представляет собой протяженную делецию, в результате которой образуется укороченная форма белка, обладающая пониженной ферментативной активностью. На электрофореграмме выявляется два варианта: 0/0 (гомозигота по делеции) – отсутствие фрагмента на геле, и +/- либо +/0 (гетерозигота по делеции и гомозигота с полноценным вариантом гена) – присутствует полоса 459 п.н. для *GSTT1* гена и полоса 209 п.н. для *GSTM1* гена. Таким образом, образцы группируются по наличию/отсутствию хотя бы одной активной копии гена.

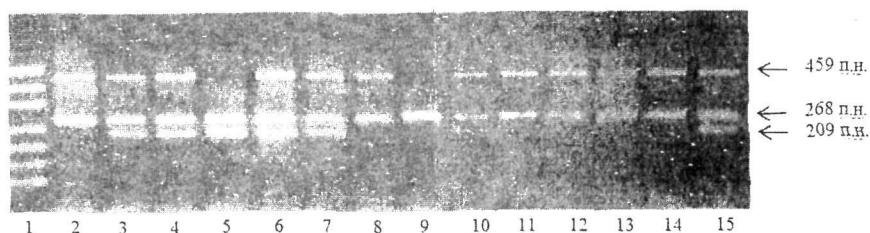


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации генов *GSTT1* и *GSTM1*. 1 дорожка – маркер pUC19/Kzo9 I; 3, 4, 6, 7, 10, 15 – T1M1 генотип; 2, 8, 11, 12, 13, 14 – T1M0 генотип; 5 – T0M1 генотип; 9 – T0M0 генотип

Как следует из результатов генотипирования, приведенных в таблицах 1 и 2, ни в казахской, ни в русской этнических группах различия в распределении частот генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1* не были обнаружены. Значения χ^2 и P отражают минимальную степень различий для аллелей и генотипов. Межэтнические различия в распределении частот генов *GSTT1* и *GSTM1*, согласно приведенным данным, также выявлены не были.

Поскольку в некоторых исследованиях была отмечена взаимосвязь некоторых групп генотипов вышеупомянутых генов и риска развития РМЖ, нами были составлены четыре группы генотипов в различных сочетаниях, которые сравнивались с референтной группой, содержащей только образцы с активными генами *GSTT1* и *GSTM1*. Однако и в данных экспериментах в обеих этнических группах взаимосвязи с риском развития РМЖ выявлено не было.

Таблица 1. Данные генотипирования *GSTT1* и *GSTM1* в казахской этнической группе у пациентов РМЖ и здоровых доноров

Генотип	РМЖ (n=121)	Контроль (n=220)	Odds ratio (OR), CI (95%)	Relative risk (RR), CI (95%)	χ^2 , (p value)
<i>GSTT1</i>					
+	89 (73,6%)	164 (74,5%)	0,95 (0,57-1,57)	0,97 (0,70-1,39)	0,04 (0,84)
n	32 (26,4%)	56 (25,5%)	1,05 (0,62-1,70)	1,04 (0,69-1,53)	
<i>GSTM1</i>					
+	57 (47,1%)	102 (46,4%)	1,03 (0,64-1,65)	1,02 (0,75-1,39)	0,02 (0,89)
n	64 (52,9%)	118 (53,6%)	1,97 (0,61-1,55)	0,99 (0,79-1,21)	
<i>GSTT1+GSTM1</i>					
+/+	41 (33,9%)	73 (33,2%)	Reference		
+/n	48 (39,7%)	91 (41,3%)	0,94 (0,54-1,63)	0,97 (0,75-1,24)	0,06 (0,81)
n/+	16 (13,2%)	29 (13,2%)	0,98 (0,45-2,14)	0,99 (0,55-1,70)	0,00 (0,96)
n/n	16 (13,2%)	27 (12,3%)	1,06 (0,48-2,32)	1,04 (0,58-1,81)	0,21 (0,89)

Таблица 2. Данные генотипирования *GSTT1* и *GSTM1* в русской этнической группе у пациентов РМЖ и здоровых доноров

Генотип	РМЖ (n=60)	Контроль (n=177)	Odds ratio (OR), CI (95%)	Relative risk (RR), CI (95%)	χ^2 , (p value)
<i>GSTT1</i>					
+	46 (76,7%)	143 (80,8%)	0,78 (0,37-1,68)	0,95 (0,79-1,10)	0,47 (0,49)
n	14 (23,3%)	34 (19,2%)	1,28 (0,50-2,73)	1,22 (0,65-2,15)	
<i>GSTM1</i>					
+	29 (48,3%)	85 (48,0%)	1,01 (0,54-1,80)	1,01 (0,71-1,36)	0,00 (0,97)
n	31 (51,7%)	92 (52,0%)	0,99 (0,53-1,85)	0,99 (0,72-1,31)	
<i>GSTT1+GSTM1</i>					
+/+	23 (38,3%)	68 (38,4%)	Референтная группа*		
+/n	23 (38,3%)	75 (42,4%)	0,91 (0,44-1,86)	0,95 (0,65-1,31)	0,08 (0,77)
n/+	6 (10,0%)	17 (9,6%)	1,04 (0,32-3,27)	1,03 (0,38-2,45)	0,01 (0,94)
n/n	8 (13,3%)	17 (9,6%)	1,39 (0,48-4,01)	1,29 (0,55-2,79)	0,45 (0,50)

* – референтная группа – группа, с которой сравнивались остальные группы.

Таким образом, оба исследованных полиморфизма как по отдельности, так и в различных сочетаниях, не ассоциированы с РМЖ в казахской и в русской этнических группах лиц, проживающих на территории РК.

Опубликованные результаты исследований, направленных на поиск связи определенных видов рака с нулевым полиморфизмом генов *GSTT1* и *GSTM1*, неоднозначны. Согласно одним из них данная связь существует [6, 7], согласно другим – отсутствует [11, 12]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что степень риска РМЖ оказывается значимой только при совокупном влиянии рассматриваемых полиморфизмов в комплексе с рядом других генов (*GSTP1*, *CYP1B1* и др.) [7, 10]. Неоднозначность полученных различными авторами результатов может быть, среди прочих причин, связана с этническими особенностями распространенности изучаемых маркеров в различных мировых популяциях и различной степенью их ассоциации с РМЖ.

Поиск ассоциации РМЖ с полиморфизмом 105Ile/Val в участке rs2495636 гена *GSTP1* производили методом ПДРФ-ПЦР. Типовые результаты электрофоретического разделения рестриционных продуктов ПЦР приведены на рисунке 2.

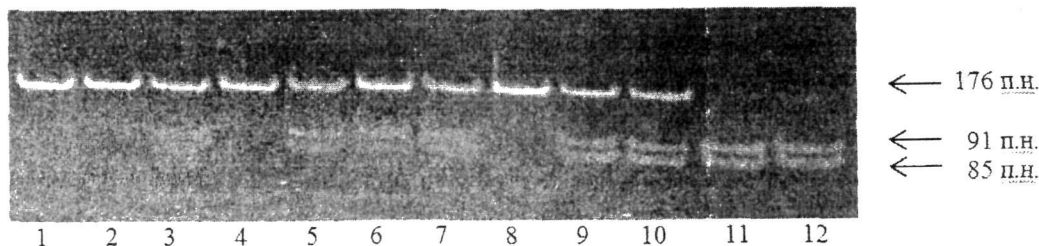


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции фрагмента гена *GSTP1*. 1, 2, 4, 8 дорожки – гомозигота A/A (Ile/Ile); 3, 5, 6, 7, 9, 10 гетерозигота A/G (Ile/Val); 11, 12 гомозигота G/G (Val/Val).

Полученные количественные и статистические показатели распределения генотипов и частот аллелей для исследованных казахской и русской этнических групп приведены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 2495636 гена *GSTP1* в казахской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты РМЖ, n=120	Контроль, n=219				
A	0.714	0.790	0.66	0.46 – 0.96	4.89	0.03 (0.007)
G	0.286	0.210	1.50	1.05 – 2.16		
AA	0.521	0.621	0.66	0.42 – 1.04	5.26	0.07 (0.076)
AG	0.387	0.338	1.23	0.78 – 1.96		
GG	0.092	0.041	2.38	0.96 – 5.91		

*В скобках указаны значения P после коррекции по тесту Фишера.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 2495636 гена *GSTP1* в русской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты РМЖ, n=60	Контроль, n=177				
A	0.650	0.701	0.79	0.51 – 1.23	1.07	0.3 (0.056)
G	0.350	0.299	1.26	0.81 – 1.95		
AA	0.400	0.452	0.81	0.45 – 1.47	1.99	0.37 (0.351)
AG	0.500	0.497	1.01	0.56 – 1.82		
GG	0.100	0.051	2.07	0.71 – 6.09		

*В скобках указаны значения P после коррекции по тесту Фишера.

Распределение генотипов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга в обеих исследованных группах. В русской этнической группе распределение частот аллелей и генотипов не отличалось между группами контроля и больных. В казахской этнической группе выявлена статистически достоверная связь исследуемого полиморфизма с риском возникновения РМЖ. Различия в частотах аллелей и распределении генотипов являются статистически достоверными. Отношение шансов для аллеля G составляет 1.50 при CI (95%) = 1.05 – 2.16, а для генотипа GG – 2.38, при CI (95%) = 0.96 – 5.91, что, согласно принятым критериям оценки OR, является основанием для рассмотрения его в качестве фактора риска РМЖ в казахской этнической группе.

Данные, полученные при изучении ассоциации полиморфизма rs 2495636 гена *GSTP1* с РМЖ в различных мировых популяциях, неоднозначны. Исследования, проведенные в Турции, Таиланде, Китае [9, 11, 13], не обнаружили связи данного полиморфизма с заболеванием. Однако существуют данные, демонстрирующие наличие ассоциации этого сайта как по отдельности [14], так и с совокупности с другими генами. Интерес исследователей к данному участку определяется также тем, что полиморфные вариации в нем связаны с различиями в чувствительности к химиотерапии при раковых заболеваниях и влияют на развитие и прогрессирование рака молочной железы [10, 11].

Наличие статистически достоверной связи полиморфизма 105 Ile/Val гена *GSTP1* с риском РМЖ является основанием для предложения его в качестве маркера для ранней и предиктивной диагностики заболевания в казахской этнической группе населения РК.

Ранее сотрудниками лаборатории структурной и функциональной геномики был проведен ряд исследований, посвященный выявлению полиморфных участков – потенциальных маркеров генопосредованных заболеваний, специфичных для основных этнических групп Казахстана [15–18]. В совокупности с литературными данными, посвященными изучению полиморфизмов в различных мировых популяциях, результаты проведенных нами работ подтверждают необходимость учета этнической принадлежности при выборе полиморфных маркеров, используемых в геномной диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kato T., Yamano Y., Tsuji M., Watanabe M. Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. *Pharmacogenomics*. 2008. 9(1). 93-104.

2. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. *Биология*. 1999. (Статья Соросовского образовательного журнала). <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/697.html>
3. Hayes J.D., Pulford D.J. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer. *Chemoprotection and Drug Resistance Part II*. 1995. 30(6). 521-600
4. Zengnan M., Yong G., Yunfei C., Feng G., Lijuan J. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: A HuGE Review. *The Prostate*. 2009. 69(6). 662-688.
5. Bolt H.M., Thier R. Relevance of the Deletion Polymorphisms of the Glutathione S-Transferases GSTT1 and GSTM1 in Pharmacology and Toxicology. *Current Drug Metabolism*. 2006. 7(6). 613-628.
6. OMIM, <http://omim.org/entry/138350>
7. Ramalhinho A.C., Fonseca-Moutinho J.A., Breitenfeld Granadeiro L.A. Positive Association of Polymorphisms in Estrogen Biosynthesis Gene, CYP19A1, and Metabolism, GST, in Breast Cancer Susceptibility. *DNA Cell Biol*. 2012. 31(6). 1100-1106.
8. Khan M.I., Micheal S., Akhtar F., Ahmed W., Ijaz B., Ahmed A., Qamar R. The association of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism with pseudoexfoliative glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis*. 2010. 26(16). 2146-2152.
9. Kiran B., Karkucak M., Ozan H., Yakut T., Ozerkan K., Sag S., Ture M.J. GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010. 21(3). 169-73.
10. Oliveira A.L., Rodrigues F.F., Santos R.E., Aoki T., Rocha M.N., Longui C.A., Melo M.B. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res*. 2010. 9(2). 1045-1053.
11. Pongtheerat T., Tretrisool M., Purisa W. Glutathione s-transferase polymorphisms in breast cancers of Thai patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009. 10(1). 127-132.
12. Vogl F.D., Taioli E., Maugard C., Zheng W., Pinto L.F., Ambrosone C., Parl F.F., Nedelcheva-Kristensen V., Rebbeck T.R., Brennan P., Boffetta P. Glutathione S-transferases M1, T1, and P1 and breast cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004. 13(9). 1473-1479.
13. Sakoda L.C., Blackston C.R., Xue K., Doherty J.A., Ray R.M., Lin M.G., Stalsberg H., Gao D.L., Feng Z., Thomas D.B., Chen C. Glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008. 109(1). 143-155.
14. Van Emburgh B.O., Hu J.J., Levine E.A., Mosley L.J., Perrier N.D., Freimanis R.I., Allen G.O., Rubin P., Sherrill G.B., Shaw C.S., Carey L.A., Sawyer L.R., Miller M.S. Polymorphisms in CYP1B1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1, and susceptibility to breast cancer. *Oncol Rep*. 2008. 19(5). 1311-1321.
15. Нигматова В.Г., Абуғалиева Г.К., Мирошник Т.Н., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Изучение ассоциации полиморфного варианта 1398 А>G гена рецептора интерлейкина-13 (*IL-13RA1*) с заболеванием рака тела матки в популяции Казахстана. *Доклады НАН РК*, 2011, 4, 38-41.
16. Нигматова В.Г., Абуғалиева Г.К., Мирошник Т.Н., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Ассоциация подморфного варианта rs2495636 гена рецептора интерлейкина-13 (*IL-13RA1*) с рассеянным склерозом у русских женщин, проживающих в Казахстане. *Доклады НАН РК*, 2011, 5, 45-49.
17. Нигматова В.Г., Мендеш М.А., Черушева А.С., Балмуханов Т.С. Полиморфизм промоторной области гена интерлейкина-6 при раке тела матки в казахской и русской этнических группах Казахстана. *Доклады НАН РК*, 2010, 5, 95-98.
18. Нигматова В.Г., Хансеитова А.К., Мендеш М.А., Черушева А.С., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Полиморфизм промоторной области гена интерлейкина-6 при рассеянном склерозе в русской и казахской этнических группах Казахстана. *Известия НАН РК (Сер. биол. и мед.)*, 2010, 5, 67-71.

REFERENCES

1. Kato T., Yamano Y., Tsuji M., Watanabe M. Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. *Pharmacogenomics*. 2008. 9(1). 93-104.
2. Kulinskij V.I. *Biologija*. 1999. (Stat'i Sorosovskogo Obrazovatel'nogo zhurnala). <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/697.html>
3. Hayes J.D., Pulford D.J. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer. *Chemoprotection and Drug Resistance Part II*. 1995. 30(6). 521-600
4. Zengnan M., Yong G., Yunfei C., Feng G., Lijuan J. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: A HuGE Review. *The Prostate*. 2009. 69(6). 662-688.
5. Bolt H.M., Thier R. Relevance of the Deletion Polymorphisms of the Glutathione S-Transferases GSTT1 and GSTM1 in Pharmacology and Toxicology. *Current Drug Metabolism*. 2006. 7(6). 613-628.
6. OMIM, <http://omim.org/entry/138350>
7. Ramalhinho A.C., Fonseca-Moutinho J.A., Breitenfeld Granadeiro L.A. Positive Association of Polymorphisms in Estrogen Biosynthesis Gene, CYP19A1, and Metabolism, GST, in Breast Cancer Susceptibility. *DNA Cell Biol*. 2012. 31(6). 1100-1106.
8. Khan M.I., Micheal S., Akhtar F., Ahmed W., Ijaz B., Ahmed A., Qamar R. The association of glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism with pseudoexfoliative glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis*. 2010. 26(16). 2146-2152.
9. Kiran B., Karkucak M., Ozan H., Yakut T., Ozerkan K., Sag S., Ture M.J. GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010. 21(3). 169-73.
10. Oliveira A.L., Rodrigues F.F., Santos R.E., Aoki T., Rocha M.N., Longui C.A., Melo M.B. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res*. 2010. 9(2). 1045-1053.

11. Pongtheerat T., Tretrisool M., Purisa W. Glutathione s-transferase polymorphisms in breast cancers of Thai patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* **2009.** 10(1). 127-132.
12. Vogl F.D., Taioli E., Maugard C., Zheng W., Pinto L.F., Ambrosone C., Parl F.F., Nedelcheva-Kristensen V., Rebbeck T.R., Brennan P., Boffetta P. Glutathione S-transferases M1, T1, and P1 and breast cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2004.** 13(9). 1473-1479.
13. Sakoda L.C., Blackston C.R., Xue K., Doherty J.A., Ray R.M., Lin M.G., Stalsberg H., Gao D.L., Feng Z., Thomas D.B., Chen C. Glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Breast Cancer Res Treat.* **2008.** 109(1). 143-155.
14. Van Emburgh B.O., Hu J.J., Levine E.A., Mosley L.J., Perrier N.D., Freimanis R.I., Allen G.O., Rubin P., Sherrill G.B., Shaw C.S., Carey L.A., Sawyer L.R., Miller M.S. Polymorphisms in CYP1B1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1, and susceptibility to breast cancer. *Oncol Rep.* **2008.** 19(5). 1311-1321. 19
15. Nigmatova V.G., Abugalieva G.K., Miroshnik T.N., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK,* **2011,** 4, 38-41.
16. Nigmatova V.G., Abugalieva G.K., Miroshnik T.N., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK,* **2011,** 5, 45-49.
17. Nigmatova V.G., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmuhanov T.S. *Doklady NAN RK,* **2010,** 5, 95-98.
18. Nigmatova V.G., Hanseitova A.K., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Izvestiya NAN RK (Ser. biol. i med.),* **2010,** 5, 67-71.

Хансейітова А.К., Әшірбеков Е.Е., Нығматова В.Г.,
Ходаева А.Ю., Талаева Ш.Ж., Балмұханов Т.С., Айтқоғжина Н.Ә.

ҚАЗАҚСТАН ТҰРҒЫНДАРЫ АРАСЫНДА СҮТ БЕЗІ ІСІК АУРУЫ МЕН ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗАНЫҢ GSTT1 ЖӘНЕ GSTM1 ГЕНДЕРІ ЖӘНЕ GSTP1 ГЕНІ АССОЦИАЦИЯСЫ

Қазақ және орыс этникалық тобына жататын сүт безі ісігімен ауыратын науқас әйелдер арасында екі глутатион-S-трансфераза генінің – GSTT1 және GSTM1 – нөлдік полиморфизмі және GSTP1 генінің 105Ile/Val (rs2495636) полиморфизмі зерттелді. Зерттелген топтардағы генотиптердің таралуы Харди-Вайнберг таралуына сәйкес болып табылады. Қазақ ұлтты сүт безі ісігімен ауыратын науқас және бақылау топтары арасында GSTP1 генінің rs2495636 полиморфизмі бойынша аллельдер ($\chi^2 = 5.93$, $p=0.004$) және генотиптер ($\chi^2 = 8.71$, $p=0.015$) таралу жиілігі бойынша маңызды айырмашылықтар анықталды. Алайда аталмыш полиморфизм бойынша статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар орыс этникалық тобында анықталмады. Зерттеліп отырған екі ұлт өкілдері арасында науқас және бақылау топтарында GSTT1 және GSTM1 гендерінің нөлдік полиморфизмі бойынша маңызды айырмашылықтар табылмады.

Khansaitova A.K., Ashirbekov E.E., Nigmatova V.G.,
Hodaeva A.Ju., Talaeva Sh.Zh., Balmukhanov T.S., Aitkhozhina N.A.

THE ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES GSTT1, GSTM1 AND GSTP1 WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN POPULATION.

The glutathione-S-transferases GSTT1, GSTM1 null polymorphisms, and GSTP1 gene 105Ile/Val polymorphism (rs2495636) investigation in two ethnic groups (Kazakh, Russian) of breast cancer patients was performed. The genotypes distribution in examined groups was in HWE. Statistically significant differences of allele frequencies ($\chi^2 = 5.93$, $p=0.004$) and genotypes distribution ($\chi^2 = 8.71$, $p=0.015$) between breast cancer patients and control group of Kazakhs in rs2495636 site of GSTP1 gene, were determined. No statistically significant differences in Russian ethnic group were revealed. The statistically significant differences in genotype distribution of null polymorphisms determination (one or both gene's copy deletion – copy number variation) of GSTT1 and GSTM1 genes between patients and controls were not revealed.