

Т.С. БАЛМУХАНОВ¹, А.К. ХАНСЕИТОВА¹, В.Г. НИГМАТОВА¹,
Е.Е. АШИРБЕКОВ¹, И.В. ПОПОВА¹, А.Ж. ПРНАЗАРОВА¹, А.С. ЧЕРУШЕВА¹,
А.Ю. ХОДАЕВА¹, Ш.Ж. ТАЛАЕВА², Н.А. АЙТХОЖИНА¹

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ *BRCA1* И *BRCA2* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

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

2 – Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗРК, г. Алматы

Проведено определение частот встречаемости используемых для тестирования рака молочной железы полиморфных участков гена BRCA1: 185delAG – rs80357713, 5382insC – rs76171189 и гена BRCA2: 6174delT – rs80358825, Thr1915Met – rs4987117, Asn372His – rs144848 среди представителей двух основных этнических групп, проживающих в Казахстане – казахов и русских.

Выявлено отсутствие гетерозиготных генотипов в участках 185delAG гена BRCA1, 6174delT гена BRCA2 и крайне низкая их частота в участке 5382insC гена BRCA1. Определенные различия в частоте аллелей и распределении генотипов наблюдаются в участке Asn372His гена BRCA2 в русской этнической группе.

Показано наличие статистически значимых межэтнических различий при тестировании полиморфности участка rs4987117 гена BRCA2 ($\chi^2=5,05$; $P=0,02$ по аллелям и $\chi^2=5,16$; $P=0,08$ по генотипам) и их отсутствие при тестировании участка Asn372His этого гена.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин в большинстве развитых стран. Гены *BRCA1* и *BRCA2*, (аббревиатура английского BReastCAncer) являются генами-онкосупрессорами с аутосомно-доминантным типом наследования в норме препятствуют развитию РМЖ, в то время как структурные изменения их полиморфных участков определяют повышение риска возникновения заболевания. Различают наследственный (НРМЖ) и спорадический виды РМЖ, возникновение которых, среди других причин связывают с изменениями структуры ряда генов и их сочетанием.

Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* высок и составляет в течение жизни 67–87% [1]. Впервые наличие связи генов *BRCA1* и *BRCA2* с предрасположенностью к РМЖ выявлено в 90-х годах прошлого века [2, 3]. Механизмы действия этих генов, их участие в процессах репарации, транскрипции и регуляции клеточного цикла детально описаны в обзоре, вышедшем в 2004 году [4]. Позднее, статьи, описывающие функционирование *BRCA1* и *BRCA2*, были опубликованы и в отечественной литературе [5, 6].

Интенсивное изучение структурной организации и особенностей функционирования данных генов продолжается в настоящее время в связи с необходимостью выявления наиболее значимых в процессе онкогенеза полиморфизмов, потребностью в совершенствовании методов лабораторного и компьютерного анализов, а также различиями в распространенности онкоассоциированных полиморфизмов в мировых расовых и этнических группах.

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РМЖ занимает лидирующее положение и, варьируя по регионам, составляет в среднем около 20% [7]. В Казахстане, согласно данным отчета КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК, заболеваемость РМЖ в РК в последние годы также составляла около 20% от числа всех онкозаболеваний [8]. Следует указать на то, что распространенность наследственного или семейного РМЖ, определяемого мутациями в генах *BRCA1/2*, значительно варьирует в различных странах и не является постоянной величиной. Так, например, в Корее (Южной) на протяжении последних лет отмечено увеличение НРМЖ с одновременным снижением среднего возраста возникновения заболевания [9].

Целью настоящего исследования явилось определение частоты встречаемости некоторых, традиционно используемых для тестирования РМЖ, полиморфных участков гена *BRCA1*: 185delAG – rs80357713, 5382insC – rs76171189 и гена *BRCA2*: 6174delT – rs80358825, Thr1915Met – rs49871117, Asn372His – rs144848 среди представителей двух основных этнических групп, проживающих в Казахстане – казахов и русских.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта использованы образцы венозной крови больных РМЖ и практически здоровых женщин казахской и русской национальностей. Группа пациентов включает 121 женщину казахской и 60 – русской национальностей, средний возраст составляет $50,3 \pm 11,5$ и $55,8 \pm 11,6$ соответственно. Контрольная группа составлена из 219 представительниц казахской и 179 – русской национальности, средний возраст составляет $47,2 \pm 10,6$ для казашек и $55,2 \pm 5,4$ для русских женщин. При формировании экспериментальной и контрольной групп при статистической обработке производился подбор лиц, приближенный по возрасту к лицам опытной группы (элемент метода “matched pairs”), что привело к изменению в количестве пациентов и контроля, что отражено в таблице 2. Исследование осуществлялось на добровольной основе с соблюдением анонимности информированных о целях исследования участников, подтвержденных собственноручной подписью.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием наборов фирмы «Ахуген» (США). Таq-ДНК-полимераза и эндонуклеазы рестрикции получены от фирмы «СибЭнзим», Россия.

Наличие делеций и инсерций в участках 185delAG и 5382insC гена *BRCA1*, а также 6174delT гена *BRCA2* определяли с помощью праймер-специфичного варианта реакции ПЦР. Анализ однонуклеотидных замен для участков Thr1915Met и Asn372His (N372H) гена *BRCA2* проводили методом ПДРФ (определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). Фрагменты ДНК анализировали в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) в течение 2-3 часов при силе тока 100 мА. Температурные и временные условия ПЦР, используемые праймеры и рестриктазы приведены в таблице 1.

Наблюдаемое распределение частот генотипов исследуемых популяций соответствуют уравнению Харди-Вайнберга. Достоверность различий в частотах встречаемости аллелей и распределении генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 с применением приложения Statistica 5.0.

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров, температурные и временные условия ПЦР, используемые рестриктазы

Ген, участок	Праймеры	Режим амплификации	Рестриктаза
<i>BRCA1</i> 185delAG	5'-ggttgccagcaaatatgtgaa-3' 5'-gtgactaccagatgggactctc-3' 5'-cccaaatataactactctgtgctgact taccagatgggacagta-3'	94°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 15 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30с), 72°C – 3 мин	нет
<i>BRCA1</i> 5382insC	5'-gacgggaatccaattacacag-3' 5'-aaagcagcaagagaatcgca-3' 5'-aatcgaagaaccaccacaagtc cttagcgagcaagagaatcacc-3'	94°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 15 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30с), 72°C – 3 мин	нет
<i>BRCA2</i> 6174delT	5'-agctggtctgaatgttctgact-3' 5'-gtgggatttttagcacagctagt-3' 5'-cagtctcatctgcaaatctcagg gatttttagcacagcatgg-3'	94°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 15 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30с), 72°C – 3 мин	нет
<i>BRCA2</i> Thr1915Met	5' – ttgccaaacgaaaat tat gg -3' 5' – agattttcc act tgctgcgc – 3'	95°-5 мин 30 циклов (95°-30 с, 55°- 30 с, 72°-30 с), 72°- 3 мин	<i>SphI</i>
<i>BRCA2</i> Asn372His	5' – ggaaccaaatgatactgatcc – 3' 5' – act ccaagggtctcta at – 3'	94°-5 мин, 35 циклов (95°-15 с, 50°- 30 с, 72°- 30 с), 72°- 3 мин	<i>Sse9I</i>

Результаты и обсуждение

Частоты встречаемости полиморфизмов 185delAG, 5382insC гена *BRCA1* и 6174delT, Thr1915Met, Asn372His гена *BRCA2* в двух основных этнических группах РК – казахах и русских приведены в таблице 2.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии или крайне низкой частоте гетерозиготных аллелей и генотипов в участках 185delAG и 5382insC гена *BRCA1*, что указывает на редкость встречаемости данных, традиционно клинически тестируемых, полиморфных изменений в казахской и русской этнических группах Казахстана. Тестирование полиморфизма 6174delT гена *BRCA2* также не выявило наличия мутантных вариантов ни среди русских, ни среди казахов как в опытной, так и в контрольной группе.

Таблица 2. Частоты встречаемости полиморфизмов 185delAG, 5382insC гена *BRCA1* и 6174delT, Thr1915Met, Asn372His гена *BRCA2* в казахской и русской этнических группах РК

Национальность	Генотип	Пациенты	Контроль	Аллели		Генотипы	
		N (%)	N (%)	χ^2	P	χ^2	P
Ген <i>BRCA1</i> 185delAG							
Казахи	WW	120 (100%)	170 (100%)				
	WM	0	0	-	-	-	-
	MM	0	0				
Русские	WW	58 (100%)	107 (100%)				
	WM	0	0	-	-	-	-
	MM	0	0				
Ген <i>BRCA1</i> 5382insC							
Казахи	WW	121 (100%)	196 (99,0%)	1,22	0,26	0,007	1
	WM	0	2 (1,0%)				
	MM	0	0				
Русские	WW	58 (96,7%)	142 (100%)	3,15	0,07	0,04	1
	WM	2 (3,3%)	0				
	MM	0	0				
Ген <i>BRCA2</i> 6174delT							
Казахи	WW	121 (100%)	200 (100%)				
	WM	0	0	-	-	-	-
	MM	0	0				
Русские	WW	60 (100%)	143 (100%)				
	WM	0	0	-	-	-	-
	MM	0	0				
Ген <i>BRCA2</i> Thr1915Met							
Казахи	CC	115(97,5 %)	214 (97,7%)	0,02	0,88	0,02	0,99
	CT	3 (2,5%)	5 (2,3%)				
	TT	0	0				
Русские	CC	56 (98,2 %)	159 (93,0%)	2,14	0,14	2,20	0,33
	CT	1 (1,8 %)	12(7,0%)				
	TT	0	0				
<i>BRCA2</i> Asn372His							
Казахи	AA	66 (54,5%)	125 (57,9%)	0,01	0,91	3,49	0,17
	AC	51 (42,2%)	75 (34,7%)				
	CC	4 (3,3%)	16 (7,4%)				
Русские	AA	27 (45%)	105 (58,7%)	2,62	0,11	3,53	0,17
	AC	26 (43,3%)	56 (31,3%)				
	CC	7 (11,7%)	18 (10,0%)				

Примечания. 1.W- «дикий», М – «мутантный» варианты; 2. « - » – расчет χ^2 и P не производился в связи с отсутствием в выборке гетерозиготных вариантов.

Следует отметить, что определяемый вариант делеции 185delAG гена *BRCA1* расположен в высоко полиморфной крайне вариабельной области изучаемого гена, в непосредственной близости от большого количества потенциальных нуклеотидных замен, инсерций и делеций. Согласно [10],

использование мультиплексной ПЦР со специфичными праймерами приводит к «выщеплению» данной делеции, однако, расположенные в непосредственной близости вариации нуклеотидной последовательности, теоретически, могут снижать связывание используемого праймера с тестируемым участком. Сказанное выше определяет необходимость максимально тщательной оценки полученных результатов при использовании данного полиморфизма в качестве маркера для предиктивной диагностики РМЖ.

Представляется уместным привести данные международной электронной базы данных HarMap, описывающие частоты аллелей и распределение генотипов у представителей трех расовых групп в изучаемых сайтах гена *BRCA2* [11] и приведенные в таблице 3.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов гена *BRCA2* в различных мировых популяциях (по данным HarMap)

Ген участок	Популяция	Генотипы			Аллели	
		C/C	C/T	T/T	C	T
<i>BRCA2</i> Thr1915Met (rs4987117) MAF 0.01	Global	0.986	0.014	0.0	0.993	0.007
	European	0.936	0.064	0.00	0.968	0.032
	Asian (CHB)	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00
	Asian (JPT)	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00
	Sub-Saharan African	0.991	0.009	0.00	0.995	0.005
<i>BRCA2</i> Asn372His (rs144848) MAF 0.239	Global	0.078	0.356	0.567	0.256	0.744
	European	0.033	0.517	0.450	0.968	0.032
	Asian (CHB)	0.044	0.333	0.622	0.211	0.789
	Asian (JPT)	0.067	0.467	0.467	0.300	0.700
	Sub-Saharan African	0.017	0.217	0.767	0.125	0.875

Полученные в исследовании результаты находятся в соответствии с данными, опубликованными HarMap. Однако целесообразность проведения исследований данной направленности диктуется тем, что повышенная частота мутаций гена *BRCA1* в сайтах, используемых для молекулярно-генетического тестирования, в частности, 185delAG, обнаруживается при НРМЖ не только среди евреев-ашкенази [12]. Повышенная частота мутаций в генах *BRCA* обнаружена и среди представителей других национальностей. К таким национальностям относятся испанские цыгане [13], испано-американская популяция США [14], индианки южной Индии [15]. С другой стороны, данная мутация, отсутствует или не выявлена при проведении скрининга у пациентов НРМЖ в итальянской популяции [16]. В греческой популяции мутация 185delAG также отсутствует, в то время как мутация 5382insC присутствует с относительно высокой частотой [17]. При скрининге мутаций в гене *BRCA1* между представителями пяти различных расовых и этнических групп США также выявлены значимые различия в частоте их встречаемости [18].

Необходимо также отметить, что наиболее современные и высоко достоверные данные, описывающие ассоциации полиморфных изменений определенных участков генов с генопосредованными заболеваниями получают в результате объединения результатов, полученных в различных лабораториях мира с использованием методов GWAS – genome-wide associations и мета-анализа. Авторы одного из последних подробных обзоров, посвященных ассоциациям полиморфизма различных генов с РМЖ, указывают на необходимость публикации результатов исследований, в которых положительные ассоциации не выявлены [19].

Ранее нами были осуществлены исследования, направленные на поиск полиморфизмов, ассоциированных с развитием онкологических и аутоиммунных заболеваний. В результате сравнения частот встречаемости изучаемых полиморфизмов в группах здоровых лиц выявлены как одинаковые встречаемости, так и статистически значимые различия данного показателя между основными этническими группами РК – казахами и русскими [20-23].

В рамках настоящего исследования межэтнические различия по частоте аллелей и генотипов между здоровыми казахами и русскими выявлены в участках rs4987117 гена *BRCA2*(Thr1915Met) и они являются статистически достоверными ($\chi^2=5,05$; P=0,02 для аллелей и $\chi^2=5,16$; P=0,08 для генотипов).

Приведенные данные демонстрируют различия ассоциаций традиционно используемых в диагностике полиморфизмов с РМЖ среди представителей различных национальностей, что указывает на обязательность учета этнической принадлежности при выборе маркеров генопосредованных заболеваний, направленных на верификацию диагноза, диагностику на ранних стадиях развития заболевания, а также на прогностические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная электронная база данных BIC date base online. <http://www.nchgr.nih.gov/bic>.
2. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. **1994**, *266*, 66-71.
3. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. **1995**, *378*, 789-92.
4. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*. **2004**, *9*, 866-871.
5. Акильжанова А.Р. Роль и функции генов и белков BRCA1 и BRCA2 и АТМ в патогенезе рака молочной железы. *Биотехнология. Теория и практика*. **2010**, *2*, 17-23.
6. Акильжанова А.Р. Мутации и полиморфизмы в генах рака молочной железы – риск, прогноз, тактика. *Биотехнология. Теория и практика*. **2011**, *1* 6-13.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохин.* **2010**, *21*, 25-29.
8. Есенгаева С.Е. Отчет Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ РК. **2008**.
9. Ahn S.H., Hwang U.K., Kwak B.S. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J. Korean Med. Science*. **2004**, *19*, 269-274.
10. Chan P.C., Wong B.Y.L., Hilmi H. et al. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR *Clinical Chemistry*. **1999**, *45*, 1285-1287.
11. Международная электронная база данных HapMap. hapmap.ncbi.nlm.nih.gov.
12. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet*. **2007**, *44*, 467-471.
13. Diez O, Domenech M, Alonso MC, et al. Identification of the 185delAG BRCA1 mutation in a Spanish Gypsy population. *Hum. Genet.*, **1998**, *103*, 707-708.
14. Mullineaux L.G., Castellano T.M., Shaw J. et al. Identification of germline 185delAG BRCA1 mutations in non-Jewish Americans of Spanish ancestry from the San Luis Valley, Colorado. *Cancer*. **2003**, *98*, 597-602.
15. Vaidyanathan K., Lakhotia S., Ravishankar H. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. *J. Bioscience*. **2009**, *34*(3), 415-422.
16. Capalbo C., Ricevuto E., Vestri A. et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann. Oncol.* **2006**, *17*(Suppl 7), 34-40.
17. Constantopoulou I., Rampias T., Ladopoulou A. Greek BRCA1, BRCA2 mutation spectrum: two BRCA1 mutations account for half the carriers found among high-risk breast/ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* **2008**, *107*, 431-441.
18. John E.A., Miron A., Gong G. et al. Prevalence of Pathogenic BRCA1 Mutation Carriers in 5 US Racial/Ethnic Groups. *JAMA*. **2007**, *298*, 2869-2875.
19. Peng S., Lu P., Ruan W. et al. Genetic polymorphism and breast cancer risk evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies. *Breast Cancer Res. Treat.* **2011**, *127*, 309-324.
20. 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.
21. Нигматова В.Г., Абуғалиева Г.К., Мирошник Т.Н., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Ассоциация полиморфного варианта rs2495636 гена рецептора интерлейкина-13 (IL-13RA1) с рассеянным склерозом у русских женщин, проживающих в Казахстане. *Доклады НАН РК*. **2011**, *5*, 45-49.
22. 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.
23. 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.

LITERATURE

24. Mezhdunarodnaja jelektronnaja baza dannyh BIC date base online. <http://www.nchgr.nih.gov/bic>.
25. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, **1994**, *266*, 66-71.
26. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, **1995**, *378*, 789-92.

27. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*, 2004, 95, 866-871.
5. Akil'zhanova A.R. *Biotehnologija. Teorija i praktika*, **2010**, 2, 17-23 (in Russ.).
6. Akil'zhanova A.R. *Biotehnologija. Teorija i praktika*, **2011**, 2, 6-13 (in Russ.).
7. Davydov M.I., Aksel' E.M. *Vestn. RONC im. N.N.Blohina*, **2010**, 21, 2, 25-29 (in Russ.).
8. Esentaeva S.E. *Otchet Kazahskogo NII onkologii i radiologii MZ RK*, **2008** (in Russ.).
9. Ahn S.H., Hwang U.K., Kwak B.S. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J. Korean Med. Science*, **2004**, 19, 269-274.
10. Chan P.C., Wong B.Y.L., Hilmi H. et al. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR Clinical Chemistry. **1999**, 45, 1285-1287.
11. Mezhdunarodnaja jelektronnaja baza dannyh HapMap. hapmap.ncbi.nlm.nih.gov.
12. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet.*, **2007**, 44, 467-471.
13. Diez O, Domenech M, Alonso MC, et al. Identification of the 185delAG BRCA1 mutation in a Spanish Gypsy population. *Hum. Genet.*, 1998, 103, 707-708.
14. Mullineaux L.G., Castellano T.M., Shaw J. et al. Identification of germline 185delAG BRCA1 mutations in non-Jewish Americans of Spanish ancestry from the San Luis Valley, Colorado. *Cancer*, 2003, 98, 597-602.
15. Vaidyanathan K., Lakhota S., Ravishankar H. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. *J. Bioscience*, 2009, 34(3), 415-422.
16. Capalbo C., Ricevuto E., Vestri A. et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann. Oncol.*, 2006, 17(Suppl 7), 34-40.
17. Constantopoulou I., Rampias T., Ladopoulou A. Greek BRCA1, BRCA2 mutation spectrum: two BRCA1 mutations account for half the carriers found among high-risk breast/ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, 107, 431-441.
18. John E.A., Miron A., Gong G. et al. Prevalence of Pathogenic BRCA1 Mutation Carriers in 5 US Racial/Ethnic Groups. *JAMA*, 2007, 298, 2869-2875.
19. Peng S., Lu P., Ruan W. et al. Genetic polymorphism and breast cancer risk evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, 127, 309-324.
20. Nigmatova V.G., Abugaliev G.K., Miroshnik T.N., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. **2011**, 4, 38-41 (in Russ.).
21. Nigmatova V.G., Abugaliev G.K., Miroshnik T.N., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK*, **2011**, 5, 45-49.
22. Nigmatova V.G., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmuhanov T.S. *Doklady NAN RK*, **2010**, 5, 95-98 (in Russ.).
23. Nigmatova V.G., Hanseitova A.K., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Izvestija NAN RK (Ser. biol. i med.)*, **2010**, 5, 67-71 (in Russ.).

*Балмұханов Т.С.¹, Хансейітова А.К.¹, Нығматова В.Г.¹, Әмірбеков Е.Е.¹, Попова И.В.,
Пірнзарова А.Ж.¹, Черушева А.С.¹, Ходаева А.Ю.¹, Талаева Ш.Ж.², Айтқожина Н.А.¹*

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ХАЛЫҚТАРЫНЫҢ АРАСЫНДА СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ BRCA1 ЖӘНЕ BRCA2 КЕЙБІР ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІНДЕ ТАРАЛУЫ

Қазақстанның қазақ және орыс ұлтты науқас және бақылау топтары арасында *BRCA1* генінің 185delAG – rs80357713, 5382insC – rs76171189 сайттары және *BRCA2* генінің 6174delT – rs80358825, Thr1915Met – rs4987117, Asn372His – rs144848 сайттары бойынша полиморфизмдері тексерілді.

BRCA1 генінің 185delAG ауданында және *BRCA2* генінің 6174delT ауданында гетерозиготалық генотиптер жоқтығы анықталды. Орыс этникалық тобында *BRCA2* генінің Asn372His ауданы бойынша аллельдер жиілігі мен генотиптер таралуы бойынша айырмашылықтар анықталды.

BRCA2 генінің rs4987117 сайты бойынша статистикалық түрде маңызды этника аралық айырмашылықтар анықталды ($\chi^2=5,05$; $P=0,02$ аллельдер үшін және $\chi^2=5,16$; $P=0,08$ генотиптер үшін), алайда *BRCA2* генінің Asn372His сайтында ондай айырмашылықтар анықталмады.

*Balmukhanov T.S., Khanseitova A.K., Nigmatova V.G.,
Asirbekov E.E., Prnazarova A.J., Cherusheva A.S., Khodaeva A.Yu., Talaeva Sh.Zh., Aitkhozhina N.A.*

THE DISTRIBUTION OF SOME BREAST CANCER GENES BRCA1 AND BRCA2 POLYMORPHISMS IN THE POPULATION OF KAZAKHSTAN REPUBLIC

The frequency of alleles and genotypes distribution in polymorphic sites of genes *BRCA1*: 185delAG – rs80357713, 5382insC – rs76171189 and *BRCA2*: 6174delT – rs80358825, Thr1915Met – rs4987117, Asn372His – rs144848 were determined in breast cancer patients and controls in two main ethnic groups of Kazakhstan – Kazakh and Russian.

The absence of heterozygous genotypes in 185delAG site of *BRCA1*, 6174delT site of *BRCA2* gene and its very low level in 5382insC site of *BRCA1* gene were evaluated. Some differences were found in allele frequencies between patients and controls in Asn372His site of *BRCA2* gene.

The statistically significant interethnic polymorphic differences between healthy individuals of Kazakh and Russian nationality were shown in Thr1915Met site of *BRCA2* gene ($\chi^2=5,05$; $P=0,02$ for alleles and $\chi^2=5,16$; $P=0,08$ for genotypes) but no differences were found in Asn372His site of this gene.