

НЕУПОКОЕВА А.С., ШАРАФУТДИНОВА Д.А., ПОПОВА И.В.,

ХАНСЕЙТОВА А.К., БАЛМУХАНОВ Т.С., Н.А.АЙТХОЖИНА

## ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ Arg194Trp И ARG399Gln ГЕНА РЕПАРАЦИИ XRCC1 С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСТАНЕ

### Аннотация

Проведен анализ распределения генотипов и частот аллелей двух полиморфных локусов rs1799782 (Arg194Trp) и rs25487 (Arg399Gln) гена *XRCC1* в казахской и русской этнических группах, больных раком молочной железы. Обнаружено достоверное различие в частотах аллелей для полиморфизма Arg194Trp ( $\chi^2=4,16$ ;  $p=0,04$ ), а также в распределении генотипов для полиморфизма Arg399Gln между пациентами и контрольной группой казахской популяции ( $\chi^2=7,71$ ;  $p=0,02$ ). В результате комплексного анализа, проведенного с использованием алгоритма APSampler, выявлено три рискованных комбинаций полиморфных локусов rs1799782 и rs25487, ассоциированных с повышенной частотой РМЖ в исследуемых группах.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ген *XRCC1*, полиморфизм.

**Keywords:** breast, cancer, *XRCC1* gene, polymorphism.

**Кілт сөздер:** сүт безі ісігі, *XRCC1* гені, полиморфизм.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой сложное полигенное мультифакторное заболевание, является одним из наиболее распространенных онкозаболеваний во всем мире, включая Республику Казахстан. В развитых странах в последние годы наметилась тенденция к уменьшению смертности за счет широкого внедрения ранней диагностики, включая генодиагностику. С другой стороны наблюдается тенденция роста данного заболевания в странах, где ранее уровень его распространенности был относительно невысоким, что связывается с загрязнением окружающей среды, изменением образа жизни, традиционных диет, сексуального поведения.

В то время как повышенный риск развития РМЖ у носителей мутаций или полиморфных изменений в таких генах, как *BRCA1* и *BRCA2* является установленным фактом, вклад в его возникновение других генов является предметом интенсивного изучения. Одной из причин, затрудняющих выявление полиморфизмов генов, связанных с РМЖ, является их неоднородная распространенность в различных расовых и этнических группах и различная степень их ассоциации с заболеванием. Вклад в развитие онкологических заболеваний могут вносить дефекты в самых различных группах генов. Одна из таких групп представлена генами, ответственными за процессы репарации ДНК, нарушение нормального функционирования которых может провоцировать развитие злокачественной трансформации клеток.

Репарация ДНК у млекопитающих осуществляется использованием пяти основных механизмов: MMR (репарация ошибочно спаренных нуклеотидов), BER (эксцизионная репарация оснований), NER (эксцизионная репарация нуклеотидов), HRR (репарация путем гомологичной

рекомбинации), NHEJ (Nonhomologous DNA-End Joining). Ген *XRCC1*, получивший название от английского сокращения X-ray repair cross-complementing group 1 расположен на хромосоме 19q13.2, является одним из важных участников репарации, осуществляет процесс выщепления оснований - BER, нуклеотидов NER, принимает участие в репарации однонитевых и, вероятно, двунитевых разрывов ДНК, а также вспомогательным компонентом ряда других репаративных процессов [1].

Генопосредованные заболевания, к которым относится и РМЖ, разделяют на две группы: относительно немногочисленные моногенные, при которых заболевание вызывается дефектом только одного гена, и полигенные, при которых в возникновении заболевания участвуют группы генов, ответственных за различные процессы, протекающие в клетке. В случае полигенных заболеваний вклад дефекта каждого из генов может быть относительно небольшим, но накопление таких дефектов в результате кумулятивного эффекта может приводить к развитию заболевания. В последние годы растет количество исследований, посвященных разработке статистических методов, позволяющих оценить суммарный вклад полиморфных изменений в нескольких генах и риск возникновения генопосредованного заболевания. Одним из таких методов, действенность которого подтверждена при изучении ассоциаций полиморфизмов с инфарктом миокарда, рассеянным склерозом, артериальной гипертензией [2, 3, 4] является APSampler, разработанный А.В.Фаворовым [5] и позволяющий объединять результаты тестирования полиморфных изменений, локализованных как в участках одного гена, так и полиморфизмов, находящихся в отдельных генах.

Задачей настоящего исследования явилось изучение распределения полиморфных вариантов гена репарации *XRCC1* (Arg194Trp и Arg399Gln) среди представителей основных этнических групп Казахстана больных РМЖ и здоровых лиц, а также анализ кумулятивного эффекта комбинации двух полиморфизмов гена *XRCC1* на риск возникновения РМЖ с применением алгоритма APSampler.

### Материалы и методы

В исследование были включены 204 женщины с диагнозом РМЖ, из них 139 женщин казахской и 65 женщин русской национальности, средний возраст которых составил  $47,5 \pm 11,8$  и  $53,2 \pm 12,3$ , соответственно. Контрольная группа практически здоровых женщин включала 266 человек, в которую вошли 162 женщины казахской и 104 женщины русской национальности (средний возраст  $48,46 \pm 10,3$  и  $50,8 \pm 8,7$ , соответственно). Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови с использованием набора «Qiagen», США. Тестирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) с использованием олигонуклеотидных праймеров, специфичных к участкам гена *XRCC1* rs1799782 (F 5'-GCCCCGTCCCAGGTA-3' и R 5'-AGCCCCAAGACCCTTTCACT-3') и rs25487 (F 5'-TTGTGCTTTCTGTGTGTCSSA-3' и R 5'-TTCTCCAGCSTTTTCTGATA-3'). Полимеразную цепную реакцию проводили в 10 мкл амплификационной смеси, которая включала в себя следующие компоненты: 60 мМ Трис-НСI (рН 8,8); 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; 25 мМ KCl; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 0,1 % Тритон X-100; по 4 пМ каждого из праймеров и смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) по 0,2 мМ каждого, Taq-ДНК полимераза (5 ед/мкл). Реагенты для полимеразной цепной реакции были получены от фирмы «СибЭнзим» (Россия). В работе использовали амплификатор MastercyclerGradient фирмы «Eppendorf». Для локуса rs1799782 гена *XRCC1* был подобран соответствующий температурный режим амплификации: денатурация при 94°C – 4 мин; 94°C - 30 сек, 63°C - 30 сек, элонгация при 72°C – 30 сек (35 циклов), заключительный этап элонгации - 72°C в течение 2 мин. Для участка rs25487 температурный режим был следующим: денатурация при 94°C – 4 мин; 94°C - 30 сек, 50°C - 30 сек, элонгация при 72°C – 30 сек (35 циклов),

заключительный этап элонгации - 72°C в течение 2 мин. Рестрикцию продуктов ПЦР проводили эндонуклеазой рестрикции MspI («СибЭнзим») при температуре 37°C в течение 3 часов.

Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 8%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской в растворе бромистого этидия и визуализацией в УФ на приборе GelDoc «BioRad».

Достоверность различий (критерий  $\chi^2$ ), показатель отношения шансов OR (odds ratio) и доверительный интервал (95%CI) рассчитывали при помощи программы Statistica 2005. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых популяциях проверяли на соответствие распределению Харди-Вайнберга. Анализ комплексного влияния возможных комбинаций аллелей и генотипов полиморфизмов гена *XRCC1* на риск возникновения РМЖ проводились с использованием алгоритма APSampler.

### Результаты и обсуждение

В результате амплификации с соответствующими олигонуклеотидными праймерами варибельного участка Arg399Gln гена *XRCC1* был получен фрагмент размером 615 пн, характеризующий генотип AA. Вследствие замены нуклеотида А (Gln) на G (Arg) в 399 позиции гена *XRCC1* формируется специфический сайт рестрикции для рестриктазы MspI, в результате чего при ПААГ-электрофорезе выявляются фрагменты ДНК размерами 377 и 238 пн, идентифицирующие генотип GG (Arg/Arg) (рисунок 1).

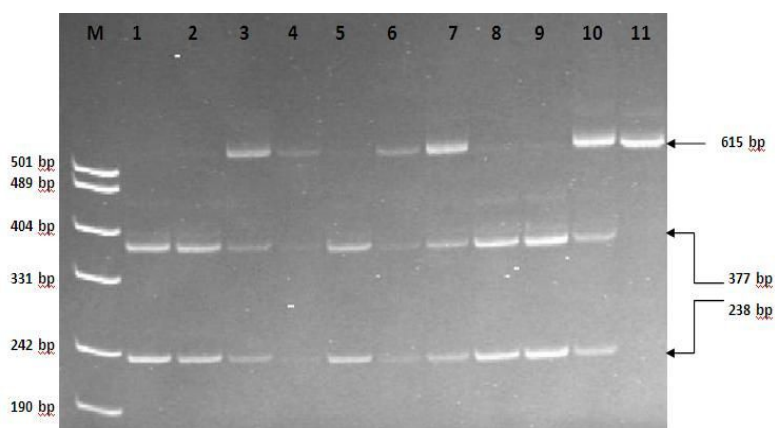


Рисунок 1. Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции для полиморфизма Arg399Gln гена *XRCC1*.

М – маркер молекулярной массы; дорожки 1,2,5,8,9 – генотип GG; дорожка 11 – генотип AA;

дорожки 3,4,6,7,10 – генотип AG

Продукт амплификации, полученный для анализа частоты полиморфизма Arg194Trp и состоящий из 491 пн, имеет два сайта для рестриктазы MspI, один из которых содержит варибельный аллель. В результате рестрикции полиморфного участка, содержащего аллель С (Arg), образуется 3 олигонуклеотидных фрагмента длиной 291, 180 и 20 пн, идентифицирующие генотип СС (Arg/Arg). При однонуклеотидной замене аллеля С (Arg) на Т (Trp) один специфический сайт для MspI отсутствует, вследствие чего на полиакриламидном геле визуализируются два фрагмента - 311, 180 пн соответствующие генотипу ТТ (Trp/Trp) (рисунок 2).

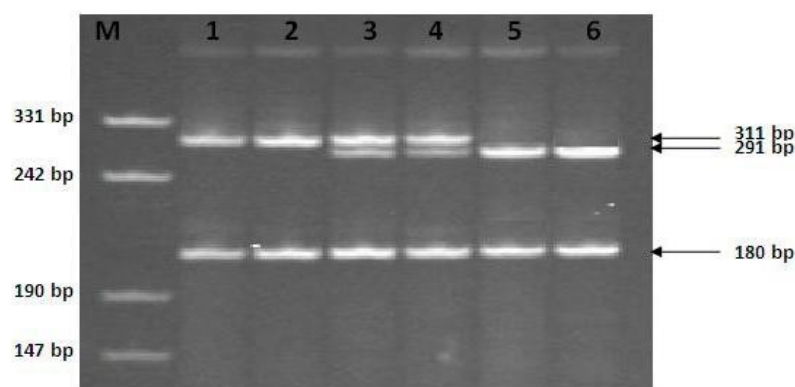


Рисунок 2. Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции для полиморфизма Arg194Trp гена *XRCC1*. М – маркер молекулярной массы; дорожки 1,2 – генотип ТТ; дорожки 3,4 – генотип СТ; дорожки 5,6 – генотип СС

Анализ распределения генотипов и частот аллелей двух полиморфных участков Arg194Trp и Arg399Gln гена *XRCC1* среди двух основных этнических групп РК – казахи и русские - выполнен методом случай-контроль. Показано, что распределение генотипов и аллелей в двух контрольных популяциях соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена приведены в таблице 1.

При статистической обработке данных были получены следующие результаты. Для полиморфизма Arg194Trp выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) превышение частоты встречаемости вариантного аллеля Т у больных РМЖ казахской популяции по сравнению с таковой у здоровых лиц ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 4,16$ ). Риск возникновения РМЖ для носителей минорного Т аллеля составил  $OR = 1,52$  (CI 95% 1,01-2,28), что позволяет рассматривать данный аллель как потенциально рискованной фактор в отношении развития РМЖ в казахской этнической группе.

При анализе распределения генотипов данного локуса обнаружена явная тенденция увеличения частоты встречаемости гетерозиготного генотипа СТ среди пациентов по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (0,406 и 0,282 соответственно). Однако выявленные отличия не полностью удовлетворяли критерию 95% статистической значимости ( $p = 0,07$ ,  $\chi^2 = 5,35$ ).

Таблица 1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Arg194Trp гена *XRCC1* у больных РМЖ и здоровых лиц в казахской и русской этнических группах

| Аллель, генотип | РМЖ<br>n = 138 | Контроль<br>n = 163 | $\chi^2$    | $p$         | OR   | 95% CI      |
|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-------------|------|-------------|
| Казахи          |                |                     |             |             |      |             |
| С               | 212 (0.768)    | 272 (0.834)         | <b>4.16</b> | <b>0.04</b> | 0.66 | 0.44 – 0.99 |
| Т               | 64 (0.232)     | 54 (0.166)          |             |             | 1.52 | 1.01 – 2.28 |
| СС              | 78 (0.565)     | 113 (0.693)         | 5.35        | 0.07        | 0.58 | 0.36 – 0.92 |
| СТ              | 56 (0.406)     | 46 (0.282)          |             |             | 1.74 | 1.07 – 2.81 |

|  |             |             |          |          |           |              |
|--|-------------|-------------|----------|----------|-----------|--------------|
|  |             |             |          |          |           |              |
| ТТ   | 4 (0.029)   | 4 (0.025)   |          |          | 1.19      | 0.29 – 4.84  |
| Русские  |             |             |          |          |           |              |
|  | n = 65      | n = 105     | $\chi^2$ | <i>p</i> | <i>OR</i> | 95% CI       |
| С  | 122 (0.938) | 188 (0.895) | 1.86     | 0.17     | 1.78      | 0.77 – 4.14  |
| Т  | 8 (0.062)   | 22 (0.105)  |          |          | 0.56      | 0.24 – 1.30  |
| СС   | 57 (0.877)  | 84 (0.800)  | 2.01     | 0.37     | 1.78      | 0.74 – 4.30  |
| СТ   | 8 (0.123)   | 20 (0.190)  |          |          | 0.60      | 0.25 – 1.45  |
| ТТ   | 0           | 1 (0.009)   |          |          | 0.53      | 0.02 - 13.25 |
| <p>Примечание: <i>p</i> – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; <math>\chi^2</math> – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; <i>OR</i> – отношение шансов, отражающее относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95% доверительным интервалом.</p> |             |             |          |          |           |              |

При оценке распределения генотипов и аллелей гена *XRCCI* в 194 позиции в русской популяции статистически значимых различий в частотах встречаемости обнаружено не было. Среди контрольной группы встречаемость вариантного ТТ генотипа составила менее 1% (1 вариант из 105), в то время как в группе больных РМЖ носители ТТ не выявлены.

Результаты исследования, описывающие распространенность полиморфного локуса Arg194Trp гена *XRCCI* при РМЖ, полученные в европейских, американских и азиатских странах носят неоднозначный характер. Положительная ассоциация варибельного локуса в 194 кодоне с повышенным риском развития РМЖ показана в южно-индийской [6] и англоговорящей американской популяции [7]. Исследования, проведенные в корейской [7], китайской [7], турецкой популяциях [8], не выявили статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма Arg194Trp между пациентами и контрольной группой. Результаты высокоинформативного мета-анализа, независимо проведенного двумя авторами для гена *XRCCI* [7,8] выявили протективное действие аллеля Т в общей популяции как для рака молочной железы [8], так и для других видов опухолей [7].

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *XRCCI* в различных мировых популяциях является полиморфизм Arg399Gln. В таблице 2 представлены полученные нами данные по распределению его генотипов и частот аллелей в казахской и русской группах.

Таблица 2. Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма Arg399Gln гена *XRCCI* у больных РМЖ и здоровых лиц в казахской и русской этнических группах

|                    |               |                     |          |          |           |        |
|--------------------|---------------|---------------------|----------|----------|-----------|--------|
| Аллель,<br>генотип | РМЖ<br>n = 65 | Контроль<br>n = 104 | $\chi^2$ | <i>p</i> | <i>OR</i> | 95% CI |
|--------------------|---------------|---------------------|----------|----------|-----------|--------|

| Русские |             |             |          |          |      |             |
|---------|-------------|-------------|----------|----------|------|-------------|
| A       | 57 (0.438)  | 79 (0.380)  | 1.14     | 0.28     | 1.28 | 0.82 – 1.99 |
| G       | 73 (0.562)  | 129 (0.620) |          |          | 0.78 | 0.50 – 1.22 |
| AA      | 9 (0.138)   | 14 (0.135)  | 2.46     | 0.29     | 1.03 | 0.42 – 2.54 |
| AG      | 39 (0.600)  | 51 (0.490)  |          |          | 1.56 | 0.83 – 2.92 |
| GG      | 17 (0.262)  | 39 (0.375)  |          |          | 0.59 | 0.30 – 1.17 |
| Казахи  |             |             |          |          |      |             |
|         | n = 139     | n = 162     | $\chi^2$ | <i>p</i> | OR   | 95% CI      |
| A       | 115 (0.414) | 118 (0.364) | 1.54     | 0.21     | 1.23 | 0.89 – 1.71 |
| G       | 163 (0.586) | 206 (0.636) |          |          | 0.81 | 0.58 – 1.13 |
| AA      | 13 (0.094)  | 20 (0.123)  | 7.71     | 0.02     | 0.73 | 0.35 – 1.53 |
| AG      | 89 (0.640)  | 78 (0.481)  |          |          | 1.92 | 1.21 – 3.05 |
| GG      | 37 (0.266)  | 64 (0.395)  |          |          | 0.56 | 0.34 – 0.91 |

В казахской группе пациентов выявлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа AG по сравнению с контрольной группой ( $p=0,02$ ;  $\chi^2=7,71$ ). Отношение шансов OR для носителей гетерозиготы AG составил 1,92 (CI95% 1.21–3.05). Следует отметить, что распределение генотипов и частот аллелей в группе пациентов с РМЖ не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,0001$ ;  $\chi^2=14,2$ ), что, предположительно, может быть связано с действием элиминирующего фактора отбора. В русской этнической группе статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов в 399 позиции выявлено не было и обнаруженные отклонения носят случайный характер.

По результатам исследований полиморфизма Arg399Gln гена *XRCC1* не было обнаружено его связи с риском развития РМЖ среди финнов [7], американцев, китайцев, турков [9], но выявило повышенный риск возникновения рака для носителей генотипа AA у представителей иранской [8], индийской [6], американской [9] популяций. По результатам двух мета-анализов А-аллель был связан с РМЖ для азиатов и африканцев, в то время как для европейцев ассоциация не обнаружена [8, 10]. Продемонстрировано протективное действие полиморфизма Arg399Gln при РМЖ в португальской и американской популяциях [8, 11].

С целью оценки сочетанного вклада комбинаций аллелей двух полиморфизмов Arg194Gtr и Arg399Gln гена *XRCC1* в развитие РМЖ полученные данные были обработаны с использованием алгоритма APSampler и приведены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние комбинаций аллелей и генотипов гена *XRCC1* на риск развития РМЖ в двух этнических группах

| Национальность | Комбинация аллелей и генотипов | p-value | OR | CI95% |
|----------------|--------------------------------|---------|----|-------|
|----------------|--------------------------------|---------|----|-------|

|         |                        |       |      |           |
|---------|------------------------|-------|------|-----------|
| Казахи  | 399XRCC1/A+194XRCC1/T  | 0,008 | 2,04 | 1,17-3,55 |
|         | 399XRCC1/G+194XRCC1/CT | 0,014 | 1,78 | 1,09-2,89 |
| Русские | 399XRCC1/A+194XRCC1/CC | 0,037 | 1,89 | 0,99-3,63 |

Показано, что в русской популяции для носителей минорного аллеля А локуса 399 в комбинации с генотипом дикого типа СС локуса 194 риск возникновения РМЖ возрастает в 1,89 раз (OR=1,89 CI95% 0,99-3,63; p=0,037). Для представителей казахской популяции были обнаружены две рискованные комбинации рассматриваемых полиморфизмов. При сочетании вариантных аллелей А и Т полиморфных кодонов Arg399Gln и Arg194Trp, соответственно, выявляется высокий риск развития РМЖ, определяемый следующими показателями: OR=2,04 (CI95% 1,17-3,55) при p=0,008. Комбинация аллеля G полиморфизма Arg399Gln с генотипом TC полиморфизма Arg194Trp также указывает на риск повышенной предрасположенности к РМЖ (OR=1,78; CI95% 1,09-2,89; p=0,014).

Таким образом, комплексный анализ, проведенный с помощью алгоритма APSampler, показал более высокую ассоциацию комбинации двух полиморфизмов участков rs1799782 и rs25487 гена *XRCC1* с раком молочной железы в казахской группе.

Совместное влияние двух полиморфных участков гена *XRCC1* рассматривалось ранее в индийской популяции, и было показано, что одновременное носительство двух рискованных аллелей А и Т полиморфизмов Arg399Gln и Arg194Trp, соответственно, значительно повышает риск возникновения РМЖ по сравнению с носителями генотипов дикого типа. [6]

Распределение аллелей С и Т полиморфизма Arg194Trp гена *XRCC1* в двух контрольных выборках различается в популяциях казахов и русских: встречаемость мутантного аллеля Т в 194 позиции составила 0,166 для казахов и 0,105 для русских (p=0,048;  $\chi^2=3,89$ ). Сравнение с данными НарМар проекта по другим мировым популяциям показало схожесть частоты встречаемости минорного аллеля Т в обеих группах с таковой в некоторых европейских и африканских популяциях (0,08 – 0,12) [12]. Различия в распределении генотипов полиморфизма Arg194Trp в контрольных группах казахов и русских приближались к статистической значимости, но не достигали ее (p=0,07;  $\chi^2=3,17$ ).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Arg399Gln в группах здоровых женщин не выявило межпопуляционных различий (p=0,13;  $\chi^2=0,71$  – для аллелей; p=0,13;  $\chi^2=0,93$  – для генотипов). Частота встречаемости минорного аллеля А в казахской и русской популяциях (0,364 и 0,380, соответственно) в сравнении с данными проекта НарМар оказалась схожей с показателями европейских популяций (0,303 – 0,366). [12]

Ранее, при проведении в лаборатории аналогичных исследований, посвященных изучению частот полиморфизмов при сердечнососудистых, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, были получены результаты, указывающие на необходимость учета этнических особенностей исследуемых групп.

Мотивом для выбора полиморфизмов Arg194Trp и Arg399Gln гена *XRCC1* в качестве объектов для поиска ассоциаций с раковыми заболеваниями в мировых популяциях, такими как рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря и другими злокачественными новообразованиями [7] служат особенности его структуры. Белок *XRCC1* имеет два карбоксильных терминальных домена для BRCA1 – BRCT1 и BRCT2, локализованных в центральной части гена и на С-конце, соответственно. BRCT2 отвечает за связывание и

стабилизацию ДНК-лигазы III и необходим для репарации одноцепочечных разрывов в течение определенных стадий клеточного цикла. BRCT1 служит связывающим доменом для PARP1 белка, который, в свою очередь, способен узнавать разрывы в ДНК. Полиморфизм Arg399Gln локализован вблизи С-терминальной границы BRCT1 домена. Однонуклеотидная замена в этом локусе меняет аминокислотную структуру XRCC1 и возможно негативно влияет на комбинацию BRCT1-PARP1. Полиморфизм Arg194Trp расположен в другом домене гена, который связывает N-терминальный конец с BRCT1. Вариантный аллель в 194 кодоне также влияет на аминокислотный состав конечного белкового продукта в данном локусе [8].

Результат исследования варибельных локусов Arg194Trp и Arg399Gln гена *XRCC1* в казахской популяции является указанием на возможность использования их в качестве геномных маркеров РМЖ в ранней диагностике и прогностике заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Sterpone S., Cozzi R. Influence of *XRCC1* Genetic polymorphism on Ionizing Radiation Induced DNA Damage and Repair // *J. of Nucleic Acids*. 2010. V.2010. doi10.4061/2010/780369
- 2 Sudomoina M. A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Favorov A.V., Shakhnovich R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., Ochs M.F., Ruda M.Ia., Favorova O.O. Complex analysis of association of inflammation genes with myocardial infarction // *Mol.Biol. (Mosk.)*. 2010. V.44. P. 463-471
- 3 O'Doherty C., Favorov A., Heggarty S., Graham C., Favorova O., Ochs M., Hawkins S., Hutchinson M., O'Rourke K., Vandenbroeck K. Genetic polymorphisms, their allele combinations and IFN-beta treatment response in Irish multiple sclerosis patients // *Pharmacogenomics*. 2009. V.10. P. 1177-1186
- 4 Chikhladze N.M., Samedova Kh.F., Sudomoina M.A., Min K., Koliadina Iu.A., Litonova G.N., Favorov A.V., Chazova I.E., Favorova O.O. Comparative genetic analysis of different forms of low-renin arterial hypertension // *Mol.Biol. (Mosk)*. 2008. V.42. P. 588-598
- 5 Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics*. 2005. V.171. P. 2113-2121
- 6 Chacko P., Rajan B., Joseph T., Mathew B.S., Pillai M.R. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005. V.89. P. 15-21
- 7 Hu Zh., Ma H., Chen F., Wei Q., Shen H. XRCC1 Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-analysis of 38 Case-Control Studies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. V.14. P. 1810-1818
- 8 Huang Y., Li L., Yu L. XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp and Arg280His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis // *Mutagenesis*. 2009. V.24. №.4. P. 331-339
- 9 Ali M.F., Meza J.L., Rogan E.G., Chakravarti D. Prevalence of BER gene polymorphisms in sporadic breast cancer // *Oncology reports*. 2008. V.19. P. 1033-1038
- 10 Wu K., Su D., Lin K., Luo J., Au W.W. XRCC1 Arg399Gln Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis Based on Case-control Studies // *Asian Pacific Journal of Cancer Preventio.* 2011. V.12. P. 2237-2243
- 11 Zipprich J., Terry M.B., Brandt-Rauf P., Freyer G.A., Liao Y., Agrawal M., Gurvich I., Senie R., Santella R.M. XRCC1 polymorphisms and breast cancer risk from the New-York Site of the Breast Cancer Family Registry: A family-based case-control study // *Journal of Carcinogenesis*. 2010. V.9. P. 4-10
- 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>

## REFERENCES



- 1 Sterpone S., Cozzi R. *Journal of Nucleic Acids*. **2010**. doi10.4061/2010/780369
- 2 Sudomoina M. A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Favorov A.V., Shakhnovich R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., Ochs M.F., Ruda M.Ia., Favorova O.O. *Mol.Biol. (Mosk.)*. **2010**. 44. 463-471
- 3 O'Doherty C., Favorov A., Heggarty S., Graham C., Favorova O., Ochs M., Hawkins S., Hutchinson M., O'Rourke K., Vandenbroeck K. *Pharmacogenomics*. **2009**. 10. 1177-1186
- 4 Chikhladze N.M., Samedova Kh.F., Sudomoina M.A., Min K., Koliadina Iu.A., Litonova G.N., Favorov A.V., Chazova I.E., Favorova O.O. *Mol.Biol. (Mosk.)*. **2008**. 42. 588-598
- 5 Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs F. *Genetics*. **2005**. 171. 2113-2121
- 6 Chacko P., Rajan B., Joseph T., Mathew B.S., Pillai M.R. *Breast Cancer Research and Treatment*. **2005**. 89. 15-21
- 7 Hu Zh., Ma H., Chen F., Wei Q., Shen H. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.***2005**. 14. 1810-1818
- 8 Huang Y., Li L., Yu L. *Mutagenesis*. **2009**. 24. 4. 331-339
- 9 Ali M.F., Meza J.L., Rogan E.G., Chakravarti D. *Oncology reports*. **2008**. 19. 1033-1038
- 10 Wu K., Su D., Lin K., Luo J., Au W.W. *Asian Pacific Journal of Cancer Preventio.* **2011**. 12. 2237-2243
- 11 Zipprich J., Terry M.B., Brandt-Rauf P., Freyer G.A., Liao Y., Agrawal M., Gurvich I., Senie R., Santella R.M. *Journal of Carcinogenesis*. **2010**. 9. 4-10
- 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>  
Evaluation of reparation gene *XRCC1* Arg194Trp and Arg399Gln polymorphic variants association with breast cancer in Kazakhstan.

*Неупокоева А.С., Шарафутдинова Д.А., Попова И.В.,*

*Хансейитова А.К., Балмұханов Т.С., Н.Ә.Айтқожина*

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІ АУРУЫНЫҢ ARG194Trp ЖӘНЕ Arg399Gln ГЕНІНІҢ РЕПАРАЦИЯСЫ XRCC1 ПОЛИМОРФТЫ АССОЦИАЦИЯЛЫҚ НҰСҚАСЫН АНЫҚТАУ.

### Резюме

Сүт безі ісігімен ауыратын қазақ және орыс этникалық топтарының XRCC1 гені бойынша генотиптердің таралуы мен аллель жиілігінің екі полиморфты локустары rs1799782 (Arg194Trp) және rs25487 (Arg399Gln) бойынша талдау жүргізілді. Полиморфизм Arg194Trp ( $\chi^2=4,16$ ;  $p=0,04$ ) үшін аллель жиілігінде айтарлықтай айырмашылық анықталған, сонымен қатар, емделушілер мен қазақ популяциясының бақылау тобының арасында полиморфизм Arg399Gln үшін генотиптердің таралуында айырмашылық болған ( $\chi^2=7,71$ ;  $p=0,02$ ). APSampler алгоритмін қолдану арқылы жүргізілген кешенді талдау нәтижесінде сүт безі ісігімен ауыратын адамдардың зерттелетін тобының жоғары жиілікті ассоциацияланған rs1799782 және rs25487 полиморфты локустерінің үш тәуекел комбинациялары анықтаған.

**Тірек сөздер:** сүт безі ісігі, XRCC1 гені, полиморфизм.

*Неупокоева А.С., Шарафутдинова Д.А., Попова И.В.,*

*Hanseitova A.K., Balmuhanov T.S., Ajthozhina N.A.*

EVALUATION OF REPARATION GENE *XRCC1* Arg194Trp AND ARG399Gln POLYMORPHIC  
VARIANTS ASSOCIATION WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN

**Summary**

The frequencies of alleles and genotypes distribution of two polymorphous loci rs1799782 (Arg194Trp) and rs25487 (Arg399Gln) of *XRCC1* gene were analyzed in the patients with breast cancer (BC) and in the control group in Kazakh and Russian ethnic groups. The statistically significant differences between patients and controls were observed in alleles frequency in Arg194Trp polymorphic site ( $\chi^2 = 4.16$ ;  $p = 0.04$ ) and in genotype frequency in Arg399Gln polymorphic site ( $\chi^2 = 7.71$ ;  $p = 0.02$ ) in Kazakh ethnic group. Complex analysis performed by means of APSampler algorithm revealed high BC association in groups with the combination of two polymorphisms in rs1799782 and in rs25487 sites of *XRCC1* gene.

**Keywords:** breast, cancer, *XRCC1* gene, polymorphism.

*Поступила 14.09.2013 г.*