

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

(1-РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии

им.М.А. Айтхожина» КН МОН РК, г. Алматы;

2-Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы)

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *CYP1A1* И *CYP1B1* С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСТАНЕ

Аннотация

Проведено сравнение распределения генотипов и частот аллелей в полиморфных участках генов *CYP1A1* (rs4646903) и *CYP1B1* (rs1056836) в казахской и русской этнических группах женщин больных раком молочной железы (РМЖ) и в соответствующих контрольных группах. Показано наличие статистически достоверных различий в распределении генотипов ($\chi^2=8.71$, $p=0.015$) гена *CYP1A1*, rs4646903 и в частотах аллелей ($\chi^2=5.93$, $p=0.004$) между группами больных РМЖ и контрольной группой в казахской этнической группе. Выявлены статистически значимые различия между пациентами с РМЖ и контролем в русской этнической группе в распределении генотипов ($\chi^2=7.48$, $p=0.023$) в гене *CYP1B1*, rs1056836., но не в частотах аллелей. Распределение генотипов во всех изученных группах соответствует распределению Харди-Вайнберга.

Ключевые слова: рак молочной железы, частота аллелей, генотип генов, распределение Харди-Вайнберга.

Кілт сөздер: сүт безі ісігі, аллель жиілігі, геннің генотиптері, Харди-Вайнберг таралуы.

Key words: breast cancer, the frequency of allele, genotype of gen, the Hardy-Weinberg equilibrium.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкопатологией среди женщин и составляет около 20% от общего числа раковых заболеваний в Республике Казахстан. В развитие заболевания вносят вклад как внешние, так и внутренние факторы: агрессивные излучения, сложные химические соединения как

естественной, так и искусственной природы, генетические особенности индивидуума, включая его гормональный статус.

Защитные системы высших организмов включают в себя сложные ферментативные системы детоксикации канцерогенных химических соединений. Первая фаза преобразования сложных химических соединений, облегчающая их детоксикацию, осуществляется при участии группы ферментов, контролируемых генами, принадлежащими к суперсемейству (57 генов и более 59 псевдогенов) генов цитохрома P450 (CYP450). Данная фаза заключается в переводе органических гидрофобных соединений в водорастворимую форму, способствующую их дальнейшей деградации во второй фазе процесса с участием ферментов семейства глутатион-S-трансфераз. Объектами воздействия на первой фазе детоксикации являются вещества как экзогенного происхождения: полициклические ароматические углеводороды, фармацевтические препараты, гербициды, др., так и органические молекулы, являющиеся либо компонентами пищи, либо требующими разложения эндогенными компонентами метаболизма, в частности - стероидными гормонами, к которым, среди прочих, относятся эстрогены. С повышенным уровнем или дисрегуляцией уровня эстрогенов связывают ускорение процессов старения, снижение качества, сокращение продолжительности жизни. Связь риска возникновения РМЖ с эстрогеновым статусом пациентов считается в настоящее время установленной. Как один из факторов канцерогенеза рассматривается катализируемое ферментами CYP1A1 и CYP1B1 превращение эстрогенов (17- β -эстрадиол) в 4-гидрокси-эстрогены, представляющие собой генотоксические соединения, интенсивно формирующие повреждения ДНК.

В последние годы поиск полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков, в том числе генов системы CYP, ассоциированных с риском возникновения и развития онкологических заболеваний, интенсивно проводится в различных странах и популяциях мира [1].

Целью настоящей работы является поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *CYP1A1* (rs4646903) и *CYP1B1* (rs1056836) с риском развития РМЖ в казахской и русской этнических группах Республики, направленный на выявление достоверных геномных маркеров заболевания.

Материалы и методы

В исследовании проведено тестирование 181 образца венозной крови, полученной от пациенток с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ и 397 образцов – от практически здоровых доноров без онкологических заболеваний по семейному анамнезу. Средний возраст больных составлял 50.3 ± 11.6 (казашки), 55.7 ± 11.7 (русские); средний возраст в контрольной группе - 50.07 ± 8.47 (казашки), 54.8 ± 5.9 (русские).

Выделение ДНК проводили при помощи коммерческих наборов производства «Axygen», США. Используемые в исследовании TaqДНК-полимераза, эндонуклеазы рестрикции и маркеры молекулярной массы произведены фирмой «СибЭнзим», Россия».

Тестирование полиморфности в участке rs4646903 гена *CYP1A1* выполнено с помощью метода полимеразной цепной реакции: ПЦР-ПДРФ (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с праймерами следующего нуклеотидного состава:

F: 5'- CAGTGAAGAGGTGTAGCCGC - 3';

R: 5'- TAGGAGTCTTGTCTCATGCC - 3'.

Режим амплификации: начальная денатурация 94°C- 5 min и 30 циклов в следующем режиме (94°C - 1 min, 61°C- 1 min, 72°C - 1 min), плюс заключительная элонгация 72°C, 7 min [2].

Изучаемый полиморфизм заключается в одноклеотидной замене основания тимин на цитозин (Т/С) в позиции rs4646903. Данная замена формирует сайт узнавания для эндонуклеазы *MspI*, в результате которой образованный в результате амплификации фрагмент протяженностью 340 нуклеотидов рестрицируется на два фрагмента размерами 140 и 200 нуклеотидов. Полиморфизм гена *CYP1B1* в участке rs1056836 исследовали при помощи двухступенчатой ПЦР [3]. В первой ПЦР использованы праймеры следующей олигонуклеотидной последовательности:

CYP1B1-1294-F 5'-ATGCGCTTCTCCAGCTTTGT-3';

CYP1B1-1294-R 5'-TATGGAGCACACCTCACCTG-3'.

В результате амплификации образуется фрагмент размером 623 пн, используемый в качестве матрицы для второго этапа ПЦР. На втором этапе в качестве прямого праймера используется форвард-праймер из первой ПЦР, а обратные праймеры являются специфичными на 3'-конце:

CYP1B1-1294G-R 5'-TCCGGGTTAGGCCACTTCAC-3';

CYP1B1-1294C-R 5'-TCCGGGTTAGGCCACTTCAG-3'.

При проведении обеих реакций использован одинаковый режим амплификации со следующей последовательностью циклов: 94°C- 60 сек; 55°C- 60 сек; 72°C - 60 сек -30 циклов; заключительная элонгация - 72°C, 8 мин.

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). 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 2007.

Результаты и обсуждение

Ген цитохрома P450 1A1 (CYP1A1) находится на 15 хромосоме (15q24.1), содержит 7 экзонов, состоит из приблизительно 6 тысяч пар нуклеотидов (пн). Исследуемый в настоящей работе полиморфизм Т/С (основание Т меняется на С, Т аллель является предковым) представляет собой однонуклеотидную замену, расположен в 3' нетранслируемой (3'UTR) последовательности гена, в 242 позиции относительно окончания 7 экзона. Ген *CYP1A1* представлен достаточно консервативной последовательностью, однонуклеотидные полиморфизмы, присутствующие в данном гене находятся в неравновесном сцеплении между собой, что свидетельствует о том, что его нуклеотидная последовательность входит в единый гапоблок. Ближайшая точка рекомбинации – hotspot – находится между данным геном и его эволюционной копией – геном *CYP1A2* [4].

Несмотря на то, что функциональная роль данного полиморфизма в настоящее время не установлена, существует определенная его связь различными раковыми заболеваниями. Описаны, например, статистически достоверные ассоциации полиморфизма rs4646903 гена *CYP1A1* с раком легкого [5], пищевода [6], шейки матки [7], рядом других онкопатологий.

Связь данного полиморфизма с РМЖ изучается в различных мировых популяциях, причем вопрос о том, какой из аллелей является рисковым остается открытым. Показано, что для женщин Китая маркером для прогнозирования РМЖ может быть СС генотип [8]. С другой стороны опубликованы результаты, демонстрирующие, что у корейских женщины, несущих Т аллель, риск развития РМЖ повышен в 1.72 раза [9]. В ряде исследований, проведенных в популяциях Северной Америки (штат Вашингтон, США) [10] и южной Индии [11], статистически достоверная ассоциация данного полиморфизма с РМЖ выявлена не была вообще.

Полученные нами результаты, приведенные в таблице 1 и описывающие частоту аллелей и распределение генотипов, коррелируют с данными, опубликованным на сайте Национального Центра Биотехнологической Информации США (National Center for Biotechnology Information) данным.

Таблица 1 – Распределение генотипов и частоты аллелей в участке rs4646903 гена *CYP1A1* в различных мировых популяциях по данным NCBI

Популяции	Частоты аллелей и генотипов				
	С/С	С/Т	Т/Т	С	Т
NCBI-CAUC1	0	0.379	0.621	0.190	0.810
NCBI-AFR1	0.130	0.304	0.566	0.283	0.717
NCBI-HISP1	0.087	0.391	0.522	0.283	0.717
NCBI-CHB+JPT	нд	нд	нд	0.375	0.625

Казахи, данное исследование	0.078	0.471	0.451	0.313	0.687
Русские, данное исследование	0.033	0.233	0.733	0.150	0.850
Примечание. CAUC1- европеоиды (Caucasian); AFR1- афроамериканцы; HISP1- латиноамериканцы; CHB+JPT – китайцы, Пекин + японцы, Токио, нд – нет данных.					

Распределение аллелей в казахской этнической группе соответствует таковому в совокупной азиатской группе (китайцы Пекина, объединенные с японцами Токио), в то время как частоты аллелей и распределение генотипов у русских приближены к европеоидной группе. Между исследуемыми нами группами существуют статистически достоверные межэтнические различия (P по генотипам= $1,74 \cdot 10^{-6}$, P по аллелям= $5,70 \cdot 10^{-7}$).

Таблица 2 – Частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs 4646903 гена *CYP1A1* в казахской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты РМЖ, n=119	Контроль, n=206				
T	0.592	0.687	0.66	0.48 – 0.92	5.93	0.01 (0.004)
C	0.408	0.313	1.51	1.08 – 2.10		
TT	0.370	0.451	0.71	0.45 – 1.13	8.71	0.01 (0.015)
TC	0.445	0.471	0.90	0.57 – 1.42		
CC	0.185	0.078	2.69	1.35 – 5.36		
Примечание. В скобках указаны значения P после коррекции по тесту Фишера.						

Результаты, полученные при изучении ассоциации данного полиморфизма с РМЖ в казахской группе и приведенные в таблице 2, демонстрируют наличие статистически достоверных различий в распределении генотипов и частотах аллелей между больными и здоровыми. Выявлена ассоциация полиморфизма rs4646903 с риском развития заболевания: OR (odds ratio) для гомозигот по аллелю С равен 2.69 при CI (95%) 1.35 – 5.36.

Приведенные экспериментальные результаты находятся в соответствии с результатами, описывающими наличие ассоциации данного полиморфизма с РМЖ в популяциях Китая [8] и Мексики: OR=1.95, CI=1.13-3.36 [12].

В русской этнической группе, как следует из результатов, приведенных в таблице 3, ассоциаций исследуемого полиморфизма с РМЖ ни по генотипам, ни по аллелям нами выявлено не было. Полученный результат отличается от результатов двух аналогичных тестирований, выполненных в русских этнических группах г. Новосибирска, в которых обнаружены статистически значимые ассоциации полиморфизма в участке rs 4646903 гена *CYP1A1* с РМЖ как по аллелям, так и по генотипам [13, 14]. При сравнении частот аллелей и генотипов контрольной русской этнической группы, проживающей в Казахстане с двумя контрольными группами русских г. Новосибирска было обнаружено различие в данных группах.

Ниже приводится внешне схожее распределение аллелей и генотипов Т-С-ТТ-ТС-СС для исследованных групп:

0.850-0.150-0.733-0.233-0.033 – настоящее исследование;

0.896-0.104-0.796-0.201-0.003 - [13];

0.888-0.112-0.775-0.225-0.000 - [14].

При статистической обработке данных выявляются, однако, значимые различия в распределении генотипов ($\chi^2=3,874$, $P=0,049$) между лицами русской национальности, проживающими в России (Новосибирск) и Казахстане.

Следует отметить, что аналогичные результаты, т.е. специфичность генотипов лиц русской национальности, проживающих в Казахстане, были получены авторами ранее в процессе изучения других генопосредованных заболеваний [15-19].

Полученные данные указывают на ограниченную возможность механического переноса данных, описывающих онкоассоциации полиморфных участков, полученных для лиц русской национальности, проживающих в России, на русских, проживающих в Казахстане.

Таблица 3 – Частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs 4646903 гена *CYP1A1* в русской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты РМЖ, n=59	Контроль, n=150				
Т	0.890	0.850	1.43	0.74 – 2.75	1.12	0.29 (0.074)
С	0.110	0.150	0.70	0.36 – 1.35		
ТТ	0.780	0.733	1.29	0.63 – 2.63	2.12	0.35

ТС	0.220	0.233	0.93	0.45 – 1.91		(0.481)
СС	0.000	0.033	0.22	0.01 – 4.08		
Примечание. В скобках указаны значения P после коррекции по тесту Фишера.						

Ген цитохрома P450 1B1 (CYP1B1) размером около 7.8 тпн расположен на хромосоме 2p22-p21, состоит из трех экзонов и двух интронов, кодирующая последовательность гена содержится в экзонах 2 и 3. Ген *CYP1B1* экспрессируется во многих тканях и органах (моноциты, макрофаги, почки, простата, молочные железы, матка, яичники, плацента) и катализирует формирование 2- и 4-гидроксиэстрогена. Пристальное внимание исследователей в настоящее время привлекает полиморфизм C/G гена *CYP1B1* (rs1056836), расположенный в позиции 1666 третьего экзона, приводящий к аминокислотной замене лейцина на валин в кодоне 432 (*Leu/Val*). Данная замена (*Val432* аллель, G) оказывает значительное влияние на каталитическую активность фермента, приводя к трехкратному увеличению 4-гидроксилазной активности по сравнению с *Leu432* аллелем (C). Повышение каталитической активности по отношению к эстрогенам была показана также для следующих полиморфных вариантов: *Gly48*, *Ser119*, *Ser453* [3].

Результаты данного исследования, описывающие частоту аллелей и распределение генотипов в гене *CYP1B1* (rs1056836), приведены в таблице 4, совместно с данными Национального Центра Биотехнологической Информации США, демонстрирующими значительную межнациональную вариабельность частот аллелей данного полиморфизма.

Таблица 4 – Частоты аллелей и распределение генотипов полиморфизма гена *CYP1B1* rs1056836 в различных мировых популяциях

Популяции	Частоты аллелей и генотипов				
	C/C	C/G	G/G	C	G
НарМар-CEU	0.336	0.434	0.230	0.553	0.447
НарМар-HCB	0.774	0.256	0	0.872	0.128
НарМар-JPT	0.821	0.167	0.012	0.905	0.095
НарМар-YRI	0.018	0.212	0.770	0.124	0.876
Казахи, данное исследование	0.541	0.404	0.055	0.743	0.257
Русские, данное исследование	0.374	0.419	0.207	0.584	0.416

Примечание. CEU- Центральная Европа; CHB-Китай, Пекин; JPT-Япония, Токио; YRI-Йоруба, Африка; нд – нет данных.

Значения частот аллелей и распределений генотипов в русской группе, согласно результатам авторов, приближаются к таковым в группе европейцев (HapMap-CEU), а аналогичные показатели в казахской группе являются промежуточными между представителями европеоидной - CEU и азиатской рас - CHB и JPT (Китай и Япония).

При сравнении распределения генотипов и частот аллелей в участке rs1056836 гена *CYP1B1* между больными и контролем в казахской этнической группе (таблица 5) ассоциаций изучаемого полиморфизма с РМЖ выявлено не было.

Таблица 5 – Частоты аллелей и распределение генотипов в 432 кодоне гена *CYP1B1* (rs1056836) в казахской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты РМЖ, n=121	Контроль n=218				
C	0.789	0.743	1.29	0.89 – 1.89	1.81	0.18 (0.031)
G	0.211	0.257	0.77	0.53 – 1.13		
CC	0.620	0.541	1.38	0.88 – 2.17	1.99	0.37 (0.392)
CG	0.339	0.404	0.76	0.48 – 1.20		
GG	0.041	0.055	0.74	0.25 – 2.15		

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

Аналогичные исследования, проведенные в Китае, продемонстрировали повышенный риск заболевания среди носительниц генотипа CC в г. Шанхай: OR = 2.3 (95% CI, 1.2-4.5) [20] и в регионе Ningxia Hui: OR = 2.8 (95% CI: 1.04-7.51) [21]. Сходные данные получены при изучении данного полиморфизма в Турции [22] и Нигерии [23].

Таблица 6 – Частоты аллелей и распределение генотипов в 432 кодоне гена *CYP1B1* (rs1056836) в русской этнической группе

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	χ^2	P
	Пациенты PMЖ, n=60	Контроль, n=179				
C	0.617	0.584	1.15	0.75–1.75	0.40	0.53 (0.703)
G	0.383	0.416	0.87	0.57–1.33		
CC	0.317	0.374	0.77	0.42–1.44	7.48	0.02 (0.023)
CG	0.600	0.419	2.08	1.15–3.77		
GG	0.083	0.207	0.35	0.13–0.93		

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

В русской этнической группе, в отличие от казахской группы, обнаружена статистически достоверная ассоциация полиморфизма C/G в участке rs1056836 по генотипам с развитием PMЖ ($\chi^2 = 7.48$, P = 0,02). Частоты аллелей и распределение генотипов в данной группе приведены в таблице 6. Приведенные данные не совпадают с данными литературы, описывающими результаты, полученные при тестировании групп европеоидов [24, 25].

При аналогичном тестировании в азиатских популяциях [26, 27] опубликованные ранее результаты коррелируют с приведенными нами данными для казахской этнической группы.

Помимо этого, ассоциацию полиморфизма в участке rs1056836 гена *CYP1B1* с PMЖ обнаружили в результате исследований, проведенных в Словении у генных вариантов, сочетающих полиморфизм в гене *CYP1B1* с полиморфизмом в гене *COMT* (OR, 2.0; 95% CI, 1.1 - 3.5) [28], а также в США (OR = 1.2; 95% CI 0.9-1.6) [29] для гомозигот по минорной аллели.

Различия в экспериментальных данных авторов и литературных данных, описывающих ассоциации двух изучаемых полиморфизмов генов *CYP1A1* и *CYP1B1* ни в коей мере не указывают на их противоречивость. Внешние противоречия и неоднозначность полученных результатов объясняются внутрисловесными и, в некоторых случаях - внутриэтническими отличиями изучаемых генотипов. Полученные результаты вновь убедительно демонстрируют необходимость обязательного выявления достоверных ассоциаций определенного полиморфизма с заболеванием для конкретной этнической группы, а для крупных этносов, возможно, и для более узкой географической её подгруппы.

ЛИТЕРАТУРА

1 Mrozikiewicz P.M., Grześkowiak E., Seremak-Mrozikiewicz A. et al. Importance of CYP1A1 polymorphism and its transcriptional regulation in ovarian and endometrial cancer. *Ginekol. Pol.* **2011**. V. 82 (12). P. 925-932.

2 Wu M.T., Lee J.M., Wu D.C. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P4501A1 and oesophageal squamous-cell carcinoma in Taiwan. *Br. J. Cancer.* **2002**. V.87 (5). P.529-532.

3 Sasaki M., Tanaka Y., Kaneuchi M. et al. CYP1B1 gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions. *Cancer Res.* **2003**. V. 63(14). P.3913-3918.

4 Jorge-Nebert L.F., Jiang Z., Chakraborty R. et al. Analysis of human CYP1A1 and CYP1A2 genes and their shared bidirectional promoter in eight world populations. *Hum. Mutat.* **2010**. V.31(1). P.27-40.

5 Kiyohara C., Horiuchi T., Takayama K. et al. Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population. *J. Thorac.Oncol.* **2012**. V.7(6). P.954-962.

6 Wang D., Su M., Tian D., Liang S. et al. Associations between CYP1A1 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in Chaoshan and Taihang areas of China. *Cancer Epidemiol.* **2012**. V. 36(3). P.276-282.

7 Sergeantanis T.N., Economopoulos K.P., Choussein S. et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol.Bio.l Rep.* 2012. V.39(6). P. 6647-5654.

8 Long J.R., Cai Q., Shu X.O. et al. Genetic polymorphisms in estrogen-metabolizing genes and breast cancer survival. *Pharmacogenet. Genomics.* **2007**. V. 17(5). P.331-338.

9 Shin A., Kang D., Choi J.Y. et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp. Mol. Med.* **2007**. V. 39(3). P.361-366.

10 Diergaarde B., Potter J.D., Jupe E.R. et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**. V.17(7). P.1751-1759.

11 Kiruthiga P.V., Kannan M.R., Saraswathi C. et al. CYP1A1 gene polymorphisms: lack of association with breast cancer susceptibility in the southern region (Madurai) of India. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2011**. V.12(8). P.2133-2138.

12 Moreno-Galván M, Herrera-González NE, Robles-Pérez V. et al. Impact of CYP1A1 and COMT genotypes on breast cancer risk in Mexican women: a pilot study. *Int. J. Biol. Markers.* **2010**. V.25(3). P.157-163.

13 Khvostova E.P., Pustyl'nyak V.O., Gulyaeva L.F. Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes in Siberian women with breast cancer. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* **2012**. V.16 (3). P.167-173.

14 Gulyaeva L.F., Mikhailova O.N., Pustyl'nyak V.O. et al. Comparative analysis of SNP in estrogen-metabolizing enzymes for ovarian, endometrial, and breast cancers in Novosibirsk, Russia. *Adv.Exp. Med. Biol.* **2008**. V.617. P.359-366.

15 Нигматова В.Г., Аbugалиева 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., Аbugалиева 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.

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.

19 Балмуханов Т.С., Хансеитова А.К., Нигматова В.Г., Аширбеков Е.Е., Попова И.В., Прназарова А.Ж., Черушева А.С., Ходаева А.Ю., Талаева Ш.Ж., академик НАН РК Айтхожина Н.А. Распространенность некоторых полиморфизмов в генах BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы среди населения Республики Казахстан, *Доклады НАН РК*. **2012**. №4. С. 58-63.

20 Jiao H., Liu C., Guo W. et al. Association of CYP1B1 Polymorphisms with Breast Cancer: A Case-Control Study in the Han Population in Ningxia Hui Autonomous Region, P. R. China. *Biomark Insights*. **2010**. V. 12. P.21-27.

21 Zheng W., Xie D.W., Jin F. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2000** V.9(2). P.147-150.

22 Kocabaş N.A., Sardaş S., Cholerton S. et al. Cytochrome P450 CYP1B1 and catechol O-methyltransferase (COMT) genetic polymorphisms and breast cancer susceptibility in a Turkish population. *ArchToxicol*. **2002**. V.76(11). P.643-9.

23 Okobia M.N., Bunker C.H., Garte S.J. et al. Cytochrome P450 1B1 Val432Leu polymorphism and breast cancer risk in Nigerian women: a case control study. *Infect Agent Cancer*. **2009**. V.10(4). Suppl 1:S12.

24 Reding KW, Weiss NS, Chen C et al. Genetic polymorphisms in the catechol estrogen metabolism pathway and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. **2009**. V.18(5). P.1461-1467.

25 Sillanpää P, Heikinheimo L, Kataja V et al. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish Caucasian population. *Breast Cancer Res. Treat*. **2007** V.104 (3). P.287-297.

26 Lee KM, Abel J, Ko Y et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women. *Br. J. Cancer*. **2003** V.88(5). P.675-678.

27 Shimada N, Iwasaki M, Kasuga Y et al. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Hum. Genet*. **2009**. V.54 (4). P.209-215.

28 [Cerne J.Z.](#), [Pohar-Perme M.](#), [Novakovic S.](#) et al. Combined effect of CYP1B1, COMT, GSTP1, and MnSOD genotypes and risk of postmenopausal breast cancer. *J. Gynecol. Oncol*. **2011**. V.22 (2). P.110-119.

29 Sigurdson A.J., Bhatti P., Chang S.C. et al. Polymorphisms in estrogen biosynthesis and metabolism-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Breast Cancer Res. Treat*. **2009**. V.118(1). P.177-184.

REFERENCES

1 Mrozikiewicz P.M., Grześkowiak E., Seremak-Mrozikiewicz A. et al. Importance of CYP1A1 polymorphism and its transcriptional regulation in ovarian and endometrial cancer. *Ginekol. Pol*. **2011**. V. 82 (12). P. 925-932.

2 Wu M.T., Lee J.M., Wu D.C. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P4501A1 and oesophageal squamous-cell carcinoma in Taiwan. *Br. J. Cancer*. **2002**. V.87 (5). P.529-532.

3 Sasaki M., Tanaka Y., Kaneuchi M. et al. CYP1B1 gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions. *Cancer Res*. **2003**. V. 63(14). P.3913-3918.

4 Jorge-Nebert L.F., Jiang Z., Chakraborty R. et al. Analysis of human CYP1A1 and CYP1A2 genes and their shared bidirectional promoter in eight world populations. *Hum. Mutat*. **2010**. V.31(1). P.27-40.

- 5 Kiyohara C., Horiuchi T., Takayama K. et al. Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population. *J. Thorac.Oncol.* **2012.** V.7(6). P.954-962.
- 6 Wang D., Su M., Tian D., Liang S. et al. Associations between CYP1A1 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in Chaoshan and Taihang areas of China. *Cancer Epidemiol.* **2012.** V. 36(3). P.276-282.
- 7 Sergentanis T.N., Economopoulos K.P., Choussein S. et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol.Bio.l Rep.* 2012. V.39(6). P. 6647-5654.
- 8 Long J.R., Cai Q., Shu X.O. et al. Genetic polymorphisms in estrogen-metabolizing genes and breast cancer survival. *Pharmacogenet. Genomics.* **2007.** V. 17(5). P.331-338.
- 9 Shin A., Kang D., Choi J.Y. et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp. Mol. Med.* **2007.** V. 39(3). P.361-366.
- 10 Diergaarde B., Potter J.D., Jupe E.R. et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008.** V.17(7). P.1751-1759.
- 11 Kiruthiga P.V., Kannan M.R., Saraswathi C. et al. CYP1A1 gene polymorphisms: lack of association with breast cancer susceptibility in the southern region (Madurai) of India. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2011.** V.12(8). P.2133-2138.
- 12 Moreno-Galván M, Herrera-González NE, Robles-Pérez V. et al. Impact of CYP1A1 and COMT genotypes on breast cancer risk in Mexican women: a pilot study. *Int. J. Biol. Markers.* **2010.** V.25(3). P.157-163.
- 13 Khvostova E.P., Pustyl'nyak V.O., Gulyaeva L.F. Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes in Siberian women with breast cancer. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* **2012.** V.16 (3). P.167-173.
- 14 Gulyaeva L.F., Mikhailova O.N., Pustyl'nyak V.O. et al. Comparative analysis of SNP in estrogen-metabolizing enzymes for ovarian, endometrial, and breast cancers in Novosibirsk, Russia. *Adv.Exp. Med. Biol.* **2008.** V.617. P.359-366.
- 15 Nigmatova V.G., Abugalieva G.K., Miroshnik T.N., Balmukhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK*, **2011**, 4, 38-41.
- 16 Nigmatova V.G., Abugalieva G.K., Miroshnik T.N., Balmukhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK*, **2011**, 5, 45-49.
- 17 Nigmatova V.G., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmukhanov T.S. *Doklady NAN RK*, **2010**, 5, 95-98.
- 18 Nigmatova V.G., Khanseitova A.K., Mendesh M.A., Cherusheva A.S., Balmukhanov T.S., Ajthozhina N.A. *Izvestija NAN RK (Ser. biol. i med.)*, **2010**, 5, 67-71.
- 19 Balmukhanov T.S., Khanseitova A.K., Nigmatova V.G., Ashirbekov E.E., Popova I.V., Prnazarova A.Zh., Cherusheva A.S., Khodaeva A.Ju., Talaeva Sh.Zh., akademik NAN RK Ajthozhina N.A. *Doklady NAN RK*. **2012.** №4. S. 58-63.
- 20 Jiao H., Liu C., Guo W. et al. Association of CYP1B1 Polymorphisms with Breast Cancer: A Case-Control Study in the Han Population in Ningxia Hui Autonomous Region, P. R. China. *Biomark Insights.* 2010. V. 12. P.21-27.
- 21 Zheng W., Xie D.W., Jin F. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2000** V.9(2). P.147-150.
- 22 Kocabaş N.A., Sardaş S., Cholerton S. et al. Cytochrome P450 CYP1B1 and catechol O-methyltransferase (COMT) genetic polymorphisms and breast cancer susceptibility in a Turkish population. *ArchToxicol.* **2002.** V.76(11). P.643-9.
- 23 Okobia M.N., Bunker C.H., Garte S.J. et al. Cytochrome P450 1B1 Val432Leu polymorphism and breast cancer risk in Nigerian women: a case control study. *Infect Agent Cancer.* **2009.** V.10(4). Suppl 1:S12.

24 Reding KW, Weiss NS, Chen C et al. Genetic polymorphisms in the catechol estrogen metabolism pathway and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2009**. V.18(5). P.1461-1467.

25 Sillanpää P., Heikinheimo L., Kataja V. et al. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish Caucasian population. *Breast Cancer Res. Treat.* **2007** V.104(3). P.287-297.

26 Lee K.M., Abel J., Ko Y. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 1A1 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women. *Br. J. Cancer.* **2003** V.88(5). P.675-678.

27 Shimada N., Iwasaki M., Kasuga Y. et al. Genetic polymorphisms in estrogen metabolism and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Hum. Genet.* **2009**. V.54(4). P.209-215.

28 [Cerne J.Z.](#), [Pohar-Perme M.](#), [Novakovic S.](#) et al. Combined effect of CYP1B1, COMT, GSTP1, and MnSOD genotypes and risk of postmenopausal breast cancer. *J. Gynecol. Oncol.* **2011**. V.22(2). P.110-119.

29 Sigurdson A.J., Bhatti P., Chang S.C. et al. Polymorphisms in estrogen biosynthesis and metabolism-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Breast Cancer Res. Treat.* **2009**. V.118(1). P.177-184.

Резюме

А.К. Хансейітова¹, В.Г. Нызматова¹, А.Ю. Ходаева¹,

Ш.Ж. Талаева², Т.С. Балмұханов¹, Н.А. Айтқожина¹

(1 – М.Ә. Айтқожин атындағы молекулярлық биология және

биохимия институты, Алматы қ.;

2 – Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты)

ҚАЗАҚСТАН ТҰРҒЫНДАРЫ АРАСЫНДА СҮТ БЕЗІ ІСІГІ МЕН *CYP1A1* ЖӘНЕ *CYP1B1* ГЕНДЕРІ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІ АССОЦАЦИЯСЫНЫҢ ЭТНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Сүт безі ісігімен (СБІ) ауыратын қазақ және орыс ұлтты әйелдер және сәйкес бақылау топтары арасында *CYP1A1* (rs4646903) және *CYP1B1* (rs1056836) гендерінің полиморфты аудандарында генотиптердің таралуы мен аллельдердің кездесу жиілігі салыстырылды. Қазақ ұлтты СБІ науқастар мен бақылау топтары арасында *CYP1A1* (rs4646903) генінің генотиптері таралуы бойынша ($\chi^2=8.71$, $p=0.015$) және аллельдердің кездесу жиілігі бойынша ($\chi^2=5.93$, $p=0.004$) статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар анықталды. Орыс ұлтты СБІ науқастар мен бақылау топтары арасында *CYP1B1* (rs1056836) генінің генотиптері таралуы бойынша ($\chi^2=7.48$, $p=0.023$) статистикалық түрде маңызды айырмашылықтар анықталды, алайда аллельдердің кездесу жиілігі бойынша айтарлықтай

айырмашылық анықталмады. Зерттелген топтардағы генотиптердің таралуы Харди-Вайнберг таралуына сәйкес.

Кілт сөздер: сүт безі ісігі, аллель жиілігі, геннің генотиптері, Харди-Вайнберг таралуы.

Summary

Khanseitova A.K.¹, Nigmatova V.G.¹, Khodaeva A.Ju.¹, Talaeva Sh.Zh.²,

Balmukhanov T.S.¹, akademik NAN RK Aithozhina N.A.¹

(1 -M.A.Aitkhozhin Institute of molecular biology and biochemistry, Almaty;

2 – Kazakh Research Institute of oncology and radiology, Almaty)

ETHNICAL SPECIFITIES OF THE *CYP1A1* AND *CYP1B1* GENES POLYMORPHISMS ASSOCIATIONS WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN

The distribution of the genotypes and alleles frequencies at the polymorphic sites of the genes *CYP1A1* (rs4646903) and *CYP1B1* (rs1056836) in Kazakh and Russian ethnic groups were compared between breast cancer (BC) patients and corresponding control groups. Statistically significant differences between the BC patients and healthy individuals were shown in the distribution of the genotypes ($\chi^2=8.71$, $p=0.015$) and allele frequencies ($\chi^2=5.93$, $p=0.004$) at the site rs4646903 of *CYP1A1* gene in Kazakh group. Statistically significant differences between the BC patients and healthy individuals were evaluated in the distribution of the genotypes

($\chi^2=7.48$, $p=0.023$) but not in alleles frequencies in rs1056836 site of *CYP1B1* gene in Russian ethnic group. The distribution of the genotype frequencies in all groups corresponded to the Hardy–Weinberg equilibrium.

Keywords: breast cancer, the frequency of allele, genotype of gen, the Hardy-Weinberg equilibrium.

Поступила 27.01.2013 г.