

БИОЛОГИЯ

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

Volume 6, Number 6 (2014), 80 – 85

UDC577.218

FOXP3 GENE VARIABILITY IN FEMALE PATIENTS WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN POPULATIONS

A.K. Khanseitova¹, D.D. Mukushkina¹, A.O. Abaildayev¹, Sh.Zh. Talaeva²,
N.A. Omarbayeva, T.S. Balmukhanov¹, N.A. Aitkhozhina¹

1-RSE Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty

2-KazRI of Oncology and radiology MH RK, Almaty

Key words: *FOXP3*, breast cancer, population of Kazakhstan.

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common cancer among women worldwide. FOXP3 is one of the significant transcription factors involved into suppression of immune response. Forkhead box protein 3 - an X-linked tumor suppressor and immunomodulator - is down regulated in breast cancer. Nowadays it is examined actively in cancer and autoimmune diseases. Expression activity of *FOXP3* gene is correlated with complication of cancer (i.e. dissemination of tumor).

PCR-RFLP was carried out for searching two *FOXP3* gene's SNPs in promoter (rs3761548 and rs3761549) in two main ethnical groups of Kazakhstan – the Kazakhs and Russians. The case-control study was performed for 380 patients with breast cancer and 286 controls in Kazakh ethnic group, and for 241 patients and 247 controls in Russian ethnic group. Association analysis based on Pearson test; the odds ratio (OR) and a 95% confidence interval (95% CI) were used.

All of the examined groups were in HWE. Statistically significant differences between alleles frequencies and genotypes distribution were not observed in both investigated ethnic groups. Thus, for rs3761548 in Kazakh ethnic group $p=0.43$ (alleles), $p= 0.69$ (genotypes), for rs3761549 $p=0.32$ (alleles), $p= 0.22$ (genotypes). In Russian ethnic group for rs3761548 $p=0.79$ (alleles), $p= 0.79$ (genotypes), for rs3761549 $p=0.93$ (alleles), $p= 0.71$ (genotypes).

The study results suggest that two investigated *FOXP3* gene's SNPs (rs3761548 and rs3761549) weren't significantly associated with breast cancer risk in examined ethnic groups of Kazakhstan and cannot be used as BC susceptibility markers.

УДК 577.218

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНА *FOXP3* У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХСТАНА

А.К.Хансеитова¹, Д.Д.Мукушкина¹, А.О.Абайлдаев¹, Ш.Ж.Талаева²,
Н.А.Омарбаева, Т.С.Балмуханов¹, Н.А.Айтхожина¹

1-РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии
им. М.А. Айтхожина» КНМОНРК, г. Алматы

2-КазНИИ онкологии и радиологии МЗРК, г. Алматы

khanseitova@mail.ru

Ключевые слова: *FOXP3*, рак молочной железы, популяция Казахстана.

Аннотация: Белок FOXP3 – один из значимых факторов регуляции транскрипции, вовлеченный в супрессию иммунного ответа, который в настоящее время активно изучается при аутоиммунных и

онкологических заболеваниях. Активность экспрессии гена *FOXP3* взаимосвязана с тяжестью протекания онкологических заболеваний (в т.ч. с метастазированием). В различных мировых популяциях проводится поиск ассоциаций полиморфизмов данного гена с риском раком молочной железы (РМЖ).

Методом анализа длин рестрикционных фрагментов полимеразной реакции ПЦР-ПДРФ проведено изучение двух полиморфных сайтов (rs3761549 и rs3761548), расположенных в промоторной области гена *FOXP3* в двух этнических группах (казахская: n=380, контроль n=286; русская: n=241, контроль n=247) женщин больных РМЖ. Для определения ассоциации полиморфизмов с заболеванием был использован тест Пирсона, определено отношение шансов (oddsratio - OR) и 95% доверительный интервал confidence interval (95% CI) для вероятности p.

Распределение генотипов в изученных группах соответствует распределению Харди-Вайнберга. Не обнаружено статистически достоверных различий в распределении генотипов и частот аллелей для обоих вариабельных сайтов, как в казахской, так и в русской этнической группе. Так, для rs3761548 в казахской этнической группе $p=0.43$ (аллели), $p=0.69$ (генотипы), а для rs3761549 $p=0.32$ (аллели), $p=0.22$ (генотипы). В русской этнической группе для rs3761548 $p=0.79$ (аллели), $p=0.79$ (генотипы), а для rs3761549 $p=0.93$ (аллели), $p=0.71$ (генотипы).

Таким образом, ни один из изученных полиморфизмов гена *FOXP3* не является ассоциированным с недифференцированным по подтипам РМЖ как в казахской, так и в русской этнической группе.

Белок *FOXP3* (*FOXP3 forkheadboxP3*) является одним из ключевых факторов регуляции транскрипции. Член большого семейства FOX (forkhead/winged-helix), в котором идентифицировано более 100 вариантов белков в различных группах организмов – от дрожжей до человека, *FOXP3* играет большую роль в развитии и функционировании CD4-позитивных/CD25-позитивных регуляторных Т-клеток, вовлеченных в активную суппрессию иммунного ответа [1]. В связи с тем, что развитие онкологических заболеваний, как правило, связано с дефектами в нормальной работе иммунной системы, полиморфные изменения в структуре генов, приводящие к нарушениям их нормального функционирования представляют интерес при изучении рака молочной железы (РМЖ) и при поиске маркеров, ассоциированных с данной патологией.

Ген *FOXP3* первоначально был идентифицирован в связи с изучением мутаций, приводящих к летальным аутоиммунным заболеваниям (как у мышей, так и у человека): иммунодефицитной полиэндокринопатии, энтеропатии, X-хромосомно-связанного синдрома, также известного как X-связанный аутоиммунно-иммунодефицитный синдром. Значимость *FOXP3* как X-связанного тумор-супрессорного гена у человека подтверждается превалированием соматических мутаций (36%), делеций гена (13%) и отсутствием ядерного *FOXP3*, наблюдаемых в большинстве образцов опухолей при РМЖ [2].

Роль гена *FOXP3* в патогенезе неоднозначна: нарушения в его функционировании приводят как к аутоиммунным, так и к опухолевым заболеваниям, которые протекают при противоположных проявлениях функционирования иммунной системы – её усиление при аутоиммунных заболеваниях и ослабление при онкопатологиях [3]. То есть, повышенная активность экспрессии гена *FOXP3* ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (рассеченный склероз, системная красная волчанка и пр.), когда организм воспринимает собственные клетки как чужеродные, в то время как сниженная экспрессия гена ассоциирована с различными видами рака (организм не в состоянии вовремя избавиться от клеток с агрессивным фенотипом, т.е. активность иммунитета снижена). В настоящее время исследования направлены на поиски ассоциаций полиморфизмов гена *FOXP3* с онкологическими заболеваниями с учетом этнической принадлежности пациентов, поскольку степень ассоциации отдельных SNP в различных этнических группах может значительно отличаться. Данное исследование, определяет вклад некоторых промоторных SNP в развитие заболевания у двух этнических групп Казахстана.

Материалы и методы.

В качестве объекта использованы образцы венозной крови пациенток с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ и практически здоровых женщин без онкологических заболеваний по семейному анамнезу казахской и русской национальностей. Забор крови производился у пациентов Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы и Алматинского онкологического диспансера, при информированном согласии больных. Забор образцов крови здоровых доноров проводился в Городском центре крови, г. Алматы.

Исследование осуществлялось на добровольной основе с соблюдением анонимности информированных о целях исследования участников, подтвержденных собственноручной подписью. При формировании контрольной группы производился подбор лиц, приближенный по возрасту лицам опытной группы (элемент метода “matchedpairs”). В данном исследовании использовано всего 618 образцов ДНК пациенток с РМЖ и 533 контрольных образца. Средний возраст больных РМЖ в казахской и русской этнических группах составлял $49,65 \pm 10,88$ и $53,59 \pm 12,04$ соответственно. Средний возраст контрольной группы составляет $49,34 \pm 7,33$ для казашек и $49,80 \pm 7,55$ для русских женщин.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием наборов фирм “Qiagen” и «Axygen» (США) в соответствии с рекомендуемыми протоколами. Таq-ДНК-полимераза, маркер молекулярной массы – pUC19/Kzo9, олигонуклеотидные праймеры и эндонуклеазы рестрикции («СибЭнзим», Россия). Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбиралась индивидуальной для каждого тестируемого участка с использованием программы Primer 3(v.0.4.0).

Определение однонуклеотидных замен в двух локусах гена *FOXP3*(rs3761549 и rs3761548) проводили с помощью ПЦР-ПДРФ с использованием специфических синтезированных по заказу олигонуклеотидных праймеров и последующим расщеплением амплификата соответствующей эндонуклеазой рестрикции для распознавания сайта замены (*Bse* I и *Pst* I, соответственно). Амплификационная смесь для ПЦР анализа с Таq-полимеразой содержала 60 мМ Трис-НСI (рН 8,5); 25 мМКCl; 1,5-3,0 мМ MgCl₂; 0,1% Тритон X-100; 10 мМ 2-меркаптоэтанола; 15 нг геномной ДНК; по 2 пМ каждого из праймеров, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) по 200 мкМ каждого, 1 ед. Таq-полимеразы. Электрофоретическое разделение рестрицированных продуктов ПЦР проводили в 8% полиакриламидном геле при силе тока 100 мА в течение 2-3 часов. Для генотипирования rs3761548 использовались следующие праймеры: F5'-GGCAGAGTTGAAATCCAAGC-3' и R 5'-CAACGTGTGAGAAGGCAGAA-3', приводящие к образованию продукта размером 155 пар нуклеотидов. В результате рестрикции ферментом *Pst* I данный продукт делился на фрагменты размером 71+84 пар нуклеотидов (детекция аллеля C – ancestral allele). Для генотипирования rs3761549 использовались следующие праймеры: F5'-CTGAGACTTGGGACCGTAG-3' и R 5'-TGCGCCGGCTTCATCGACA-3', что приводило к синтезу продукта размером 388 пн, содержащего 2 сайта рестрикции для рестриктазы *Bse* I, и делящегося на фрагменты размером 125 и 263 для Т-аллеля, и 80,125,183 для аллеля C (ancestral allele).

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 (oddsratio - OR), доверительный интервал (confidence interval – CI). Использованы программы MicrosoftExcel и Statistica 2005.

Результаты и обсуждение.

Оба исследуемых нами полиморфизма (rs3761549 и rs3761548), находятся в промоторной области гена *FOXP3* и активно рассматриваются исследователями в связи с различными видами онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Тестирование вариабельности проводили с помощью ПЦР-ПДРФ, как описано в разделе методы. Результаты генотипирования приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Данные генотипирования *FOXP3* rs3761548 в казахской и русской этнических группах у пациентов РМЖ и здоровых доноров

<i>FOXP3</i> rs3761548 казахи						
Аллели/Генотипы	Случай n = 377	Контроли n = 286	χ^2	p	<i>OR</i>	
					знач.	95% CI
A	0.341	0.362	0.63	0.43	0.91	0.73 – 1.14
C	0.659	0.638			1.10	0.87 – 1.38
A/A	0.103	0.122	0.74	0.69	0.83	0.51 – 1.34
A/C	0.475	0.479			0.98	0.72 – 1.34
C/C	0.422	0.399			1.10	0.80 – 1.50

<i>FOXP3</i> rs3761548 русские						
Аллели/Генотипы	Случаи n = 241	Контроли n = 247	χ^2	p	<i>OR</i>	
					знач.	95% CI
A	0.411	0.419	0.07	0.79	0.97	0.75 – 1.25
C	0.589	0.581			1.03	0.80 – 1.33
A/A	0.149	0.170			0.86	0.53 – 1.39
A/C	0.523	0.498	0.48	0.79	1.10	0.77 – 1.58
C/C	0.328	0.332			0.98	0.67 – 1.43

Таблица 2 - Данные генотипирования *FOXP3* rs3761549 в казахской и русской этнических группах у пациентов РМЖ и здоровых доноров.

<i>FOXP3</i> rs3761549 казахи						
Аллели/Генотипы	Случаи n = 380	Контроли n = 278	χ^2	p	<i>OR</i>	
					знач.	95% CI
C	0.821	0.842			0.86	0.64 – 1.16
T	0.179	0.158	0.97	0.32	1.16	0.86 – 1.55
C/C	0.689	0.705			0.93	0.66 – 1.30
C/T	0.263	0.273	3.05	0.22	0.95	0.67 – 1.35
T/T	0.047	0.022			2.25	0.88 – 5.75

<i>FOXP3</i> rs3761549 русские						
Аллели/Генотипы	Случаи n = 227	Контроли n = 242	χ^2	p	<i>OR</i>	
					знач.	95% CI
C	0.868	0.870			0.98	0.67 – 1.44
T	0.132	0.130	0.01	0.93	1.02	0.70 – 1.49
C/C	0.762	0.756			1.03	0.68 – 1.58
C/T	0.211	0.227	0.68	0.71	0.91	0.59 – 1.41
T/T	0.026	0.017			1.62	0.45 – 5.80

Как следует из результатов генотипирования, приведенных в таблицах 1 и 2, ни в казахской, ни в русской этнических группах значимых различий в распределении генотипов и частотах аллелей гена *FOXP3* не было обнаружено. Значения χ^2 и p отражают минимальную степень различий в распределении генотипов и частотах аллелей, укладывающуюся в пределы статистических отклонений. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в обеих исследованных группах.

Поскольку обе исследованные популяции оказались равновесными в контроле, мы сравнили, как различаются частоты аллелей и распределение генотипов в нашем исследовании и других мировых популяциях. В таблице 3 показано распределение частот аллелей и генотипов в различных этнических группах (по данным HapMap) в сравнении с нашими группами. Как видно, распределение частот аллелей и генотипов по обоим изученным полиморфизмам гена *FOXP3* в русской группе приближено к группе европейского происхождения, а казахи занимают промежуточное положение между европейцами и азиатами.

Таблица 3 - Распределение частот аллелей и генотипов двух полиморфизмов промотора гена *FOXP3* в различных популяциях, в том числе изученных нами

rs3761548, ген <i>FOXP3</i>					
Популяция	A/A	A/C	C/C	A	C
HapMap-CEU (European)	0.292	0.239	0.469	0.412	0.588
HapMap-HCB (Chinese)	0.093	0.209	0.698	0.198	0.802
HapMap-JPT (Japanese)	0.105	0.116	0.779	0.163	0.837
индийцы [8]	0.150	0.820	0.030	0.560	0.440
казахи (данное исследование)	0.122	0.479	0.399	0.362	0.638
русские (данное исследование)	0.170	0.498	0.332	0.419	0.581

rs3761549, ген <i>FOXP3</i>					
Популяция	C/C	C/T	T/T	C	T
HapMap-CEU (European)	0.779	0.133	0.088	0.845	0.155
HapMap-HCB (Chinese)	0.698	0.140	0.163	0.767	0.233
HapMap-JPT (Japanese)	0.698	0.140	0.163	0.767	0.233
индийцы [8]	0.020	0.980	0	0.510	0.490
казахи (данное исследование)	0.705	0.273	0.022	0.842	0.158

русские (данное исследование)	0.756	0.227	0.017	0.870	0.130
-------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Примечание. CEU – популяция центральноевропейского происхождения; HCB – популяция народности хань, Пекин, Китай; JPT – популяция Токио, Япония

Как было упомянуто ранее, существуют исследования, показывающие, что ген *FOXP3* как супрессор опухолеобразования вовлечен в патогенез рака молочной железы [1,4]. В результате исследований последних лет показано, что ген *FOXP3* экспрессируется в эпителиальных клетках нормальных тканей молочной железы, яичников и простаты [5]. Агрессивный рак в эпителии этих тканей часто коррелирует с ненормальной экспрессией *FOXP3*, которая может, как отсутствовать, так и быть сниженной на уровне транскрипта или белка. Возникло представление о том, что недостаток экспрессии нормального *FOXP3* приводит к нарушениям в регулировании экспрессии ряда онкогенов, вовлеченных в развитие, и приводит впоследствии к метастазированию. Согласно последним данным, ген *FOXP3* может участвовать в регуляции экспрессии хемокиновых рецепторов, обеспечивая хемокин-управляемое, тканеспецифическое распространение метастазов при различных видах рака [1]. Кроме того, продукт гена *FOXP3* ингибирует опухолевую прогрессию путем прямого подавления транскрипционной активности двух онкогенов, *HER2* и *SKP2* [5].

Чтобы определить, существует ли взаимосвязь промоторных полиморфизмов гена *FOXP3* с РМЖ в группе *HER2*-отрицательных пациентов, нами была рассмотрена группа больных с трипл-негативным подтипов РМЖ. Для rs3761549 не было обнаружено ассоциации ни в русской, ни в казахской группе. Для rs3761548 ассоциация была выявлена только в казахской группе ($\chi^2=4.37$, $p=0.04$). Тем не менее, об однозначности данной взаимосвязи говорить сложно, поскольку трипл-негативная группа состоит из 23 пациентов и требуется увеличение группы для повышения достоверности результатов.

Другими исследователями также изучается вариабельность промотора данного гена, предположительно оказывающая влияние на его экспрессию. Для некоторых видов заболеваний (преимущественно аутоиммунных) уже обнаружена ассоциация с некоторыми полиморфизмами данного гена [6]. Тем не менее, при исследовании промоторных полиморфизмов гена *FOXP3* у пациенток РМЖ пока не получено достоверных различий в распределении генотипов и частотах аллелей, как в нашем, так и в других исследованиях. Сходные с нашими результаты были получены [7] для различных популяций северного Израиля, где не было обнаружено ассоциаций полиморфизма гена *FOXP3*(rs3761548, rs2294020, rs5906761) с раком молочной железы в различных этнических группах (ашкенази, сефарды и арабы). Также не показано ассоциаций полиморфизмов промотора гена *FOXP3* (rs3761549 и rs3761548) с РМЖ у индийских женщин[8].

Таким образом, несмотря на достаточно большое популяционное разнообразие в частотах аллелей и распределении генотипов, исследования показывают отсутствие ассоциации недифференцированного по подтипам РМЖ и промоторных полиморфизмов гена *FOXP3* в различных популяциях мира. Соответственно, хотя факт участия *FOXP3* в патогенезе РМЖ не оставляет сомнений, промоторные полиморфизмы rs3761549 и rs3761548 не ассоциированы с данным заболеванием как в казахской, так и в русской этнической группе.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Douglass S., Ali S., Meeson A.P., et al. The role of *FOXP3* in the development and metastatic spread of breast cancer // Cancer Metastasis Rev. 2012. V. 31 (3-4). P. 843-854.
- [2] Zuo T., Wang L., Morrison C. et al. *FOXP3* is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene // Cell. 2007. V. 129. P. 1275-1286.
- [3] Redpath M., Bin X., Leon C., van Kempen L.C. et al. The dual role of the X-linked FoxP3 gene in human cancers // Mol. Oncology. 2011. V. 30. P. 1-8.
- [4] Ohara M., Yamaguchi Y., Matsuura K. et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer // Cancer Immunol. Immunother. 2009. V.58(3). P.441-447.
- [5] Liu R., Wang L., Chen G., et al. *FOXP3* up-regulates p21 expression by site-specific inhibition of histone deacetylase 2/histone deacetylase 4 association to the locus // Cancer Res. 2009. V. 69. P. 2252 - 2259.
- [6] Oda J.M., Hirata B.K., Guembarovski R.L. et al. Genetic polymorphism in *FOXP3* gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases // J. Genet. 2013.V.92(1). P.163-171.
- [7] Raskin L., Rennert G., Gruber S.B. *FOXP3* germline polymorphisms are not associated with risk of breast cancer // Cancer Genet Cytogenet. 2009.V.190(1). P. 40-42.

- [8] Jahan P., Ramachander V.R., Maruthi G. et al. Foxp3 promoter polymorphism (rs3761548) in breast cancer progression: a study from India // Tumor Biol. 2014 V. 35(4). P. 3785-3791.

REFERENCES

- [1] Douglass S., Ali S., Meeson A.P., et al. The role of FOXP3 in the development and metastatic spread of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012. V. 31 (3-4). P. 843-854.
- [2] Zuo T., Wang L., Morrison C. et al. FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene. *Cell.* 2007. V. 129. P. 1275-1286.
- [3] Redpath M., Bin X., Leon C., van Kempen L.C. et al. The dual role of the X-linked FoxP3 gene in human cancers. *Mol. Oncology.* 2011. V. 30. P. 1-8.
- [4] Ohara M., Yamaguchi Y., Matsuura K. et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009. V. 58(3). P. 441-447.
- [5] Liu R., Wang L., Chen G., et al. FOXP3 up-regulates p21 expression by site-specific inhibition of histone deacetylase 2/histone deacetylase 4 association to the locus. *Cancer Res.* 2009. V. 69. P. 2252 - 2259.
- [6] Oda J.M., Hirata B.K., Guembarovski R.L. et al. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J. Genet.* 2013. V. 92(1). P. 163-171.
- [7] Raskin L., Rennert G., Gruber S.B. FOXP3 germline polymorphisms are not associated with risk of breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009. V. 190(1). P. 40-42.
- [8] Jahan P., Ramachander V.R., Maruthi G. et al. Foxp3 promoter polymorphism (rs3761548) in breast cancer progression: a study from India. *Tumor Biol.* 2014 V. 35(4). P. 3785-3791.

*A.К.Хансеитова¹, Д.Д.Мукушина¹, А.О.Абайлдаев¹, Ш.Ж.Талаева², Н.А.Омарбаева, Т.С.Балмуханов¹,
Н.А.Айтхожина¹*

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

khanseitova@mail.ru

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА СҮТ БЕЗІ ІСІГІМЕН СЫРҚАТТАНҒАН НАУҚАСТАРДАҒЫ FOXP3ГЕНІНІҢ ВАРИАБЕЛЬДІЛІГІ

Кілтті сөздер: *FOXP3*, сүт безі ісігі, Казахстан популяциясы.

Аннотация: FOXР3 белогы – транскрипцияны реттеуші манызды факторлардың бірі болып саналады, иммундық жауаптың супрессиясына қатысады, қазіргі таңда аутоиммундықжөне ісік ауруларымен байланысы кен ауқымда зерттелуде. *FOXP3*ген экспрессиясының белсенелілігі ісік ауруларының даму дәрежесіне байланысты (метастаз). Әртүрлі әлемдік популяцияларда аталмыш ген полиморфизмдерінің сүт безі ісігімен ассоциациясын анықтау жұргізілуде (СБІ).

Рестрикциялық фрагмент ұзындықтарының полиморфизмдік анализі мен полимеразалық тізбектік реакция көмегімен, сүт безі ісігіне шалдыққан екі этникалық топ бойынша (казак: n=380, бақылау n=286; орыс: n=241, бақылау n=247) *FOXP3*генінің промоторлық ауданында орналаскан екі полиморфты сайтына зерттеу жұмысы жүргізілді: (rs3761549 и rs3761548).

Полиморфизмдер мен аурудың ассоциациясын анықтауға Пирсон тесті қолданылды, мүмкіншілік қатынасы (odds ratio - OR) және р ықтималдылығы үшін сенімділік интервалы (confidence interval - 95% CI) анықталынды.

Зерттеу топтарындағы генотиптердің таралуы Харди-Вайнберг ережесіне сәйкес келеді. Қазақ және орыс этникалық топтарында берілген екі вариабельдік сайттарындағы генотиптердің таралуы мен аллельдердің кездесу жиілігі бойынша статистикалық манызды өзгергіштіктер анықталмады. Қазақ этникалық тобы бойынша rs3761548 ауданында p=0.43(аллельдер), p= 0.69(генотиптер), rs3761549 ауданында p=0.32 (аллельдер), p= 0.22 (генотиптер). Орыс этникалық тобы бойынша rs3761548 ауданында p=0.79 (аллельдер), p= 0.79 (генотиптер), rs3761549 ауданында p=0.93 (аллельдер), p= 0.71 (генотиптер).

Зерттеу жұмысының нәтижесі бойынша Қазақ және орыс этникалық топтарында *FOXP3* геніндегі берілген полиморфизмдердің ешқайсысында да СБІ-н дифференцияланбаған түрлерімен байланысты ассоциация анықталмады.

Поступила 02.11.2014 г.