

ISSN 2224-5227

2015 • 5

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.
PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 3000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz>, reports-science.kz

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015 г.

Editor-in-chief

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> reports-science.kz

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

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

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 303 (2015), 139 – 144

UDC 577.21

**ASSOCIATION OF VARIABILITY IN *ZNF365* GENE WITH BREAST CANCER IN
KAZAKHSTAN POPULATIONS****Khodayeva A., Abaildayev A., Shertai M., Khanseitova A.,
Balmukhanov T., Aitkhozhina N.**

imbttimur@mail.ru

Aitkhozhin Institute of molecular biology and biochemistry, Almaty, Kazakhstan

Keywords: *ZNF365* gene; variable region; breast cancer; Kazakhstan.**Goal.** The aim of the study was to analyze the association of two variable regions (*rs10995190*, *rs10761659*) in *ZNF365* gene with breast cancer (BC) in Kazakh and Russian ethnic groups in Kazakhstan.**Methods.** The case-control study of association of two variable regions in *ZNF365* gene with breast cancer in Kazakh and Russian ethnic women groups in Kazakhstan included 625 samples of DNA extracted from patients' venous blood with breast cancer and 692 control DNA samples of healthy women. Genotyping was performed using polymerase chain reaction and analysis of restriction fragment length polymorphism. Statistical analysis was performed using Pearson (χ^2) test with a p-value ($p < 0.05$).**Results.** The association in variable region *rs10995190* in *ZNF365* gene with breast cancer was shown in Kazakh ethnic group. Significant differences in allele frequencies ($p = 0.03$) and genotypes distribution ($p = 0.04$) were detected between patients and corresponding controls. The association in variable region *rs10995190* with breast cancer in Russian ethnic group was not found. No statistically significant in allele frequencies and genotypes distribution in variable region *rs10761659* in *ZNF365* gene were registered in both Kazakh and Russian ethnic groups.**Conclusions.** Association of variable region *rs10995190* in *ZNF365* gene with breast cancer in Kazakh ethnic group shows the possible contribution of this region into development of breast cancer. Ambiguous data of global studies show the importance ethnicity in such a polygenic disease like breast cancer.

УДК 577.21

**АССОЦИАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ В ГЕНЕ *ZNF365*
С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КАЗАХСТАНА****Ходаева А., Абайлдаев А., Шертай М., Ханseitова А.,
Балмуханов Т., Айтхожина Н.**Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина,
КН МОН РК, г. Алматы, Казахстан**Ключевые слова:** ген *ZNF365*; варибельный участок; рак молочной железы; Казахстан.**Цель.** Целью исследования было проведение анализа ассоциаций двух варибельных участков (*rs10995190*, *rs10761659*) гена *ZNF365* с раком молочной железы (РМЖ) в казахской и русской этнических группах Казахстана.**Методы.** Методом случай-контроль проведен ассоциативный анализ двух варибельных участков гена *ZNF365* с РМЖ в казахской и русской этнических группах женщин Казахстана. Генотипирование проводилось с использованием методов полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Проанализировано 625 образцов ДНК, выделенных из венозной крови пациенток, больных РМЖ и 692 контрольных образца ДНК здоровых женщин. Статистический анализ проводился с использованием критерия Пирсона (χ^2) с уровнем достоверности $p < 0.05$.**Результаты.** Выявлена статистически достоверная ассоциация варибельного участка *rs10995190* гена *ZNF365* с РМЖ в казахской этнической группе (по частотам аллелей ($p = 0.03$) и распределению генотипов ($p = 0.04$)). В русской этнической группе ассоциация данного участка с РМЖ не выявлена. Исследование варибельного участка *rs10761659* гена *ZNF365* как в казахской, так и в русской этнических группах не показало статистически достоверной ассоциации с РМЖ.**Выводы.** Выявленная ассоциация варибельного участка *rs10995190* гена *ZNF365* с РМЖ в казахской этнической группе говорит о возможном вкладе данного участка в развитие РМЖ. Неоднозначные данные мировых исследований показывают важность учета этнических принадлежностей в таком полигенном

заболевании как РМЖ.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний, диагностированных среди женщин во всем мире, в том числе и среди женщин Казахстана. Каждый год в Казахстане РМЖ выявляют у четырех тысяч женщин. В последние годы РМЖ входит в тройку по смертности среди казахстанских женщин. Заболеваемость РМЖ в Казахстане одна из самых высоких среди центральноазиатских республик и все чаще диагноз ставится в молодом возрасте (до 35 лет).

В настоящее время известно несколько генов повышенного (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*) и умеренного (*CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* и *PALB2*) риска РМЖ [1, 2, 3]. Исследования других генов как кандидатов РМЖ в различных популяциях и этнических группах поможет расширить этот список, а, следовательно, и новых мишеней для лечения заболевания.

Ассоциативные геномные исследования (GWAS), широко используемые для выявления ассоциаций генов с многофакторными заболеваниями, проводимые среди европейских и азиатских популяций, выявляют новые гены предрасположенности к РМЖ. Крупные GWAS исследования Lindstrom S. et al. [4], Turnbull C. et al. [5], Cai Q. et al. [6], азиатских и европейских популяций указывают на ассоциацию относительно недавно описанного гена *ZNF365* с такими предраковыми состояниями как низкая плотность молочных желез, а также риском РМЖ.

Ген *ZNF365* был обнаружен Gianfrancesco F. et al. [7] среди заболевших почечнокаменной болезнью в итальянской деревне. Свое название он получил благодаря наличию C2H2 домену, принадлежащего семейству «цинковых пальцев». Ген *ZNF365* участвует не только в развитии почечнокаменной болезни, он, благодаря наличию цинкового домена, выступает в качестве транскрипционного фактора гена *TP53* при дисфункции теломер. Потеря функций *ZNF365*, как указывает Zhang Y., приводит к неполной репликации ломких сайтов хромосом и теломер, аномальному расхождению сестринских хроматид и увеличению анеуплоидии [8]. Исследуемый ген играет важную роль в процессе гомологичной рекомбинации, митотическом делении, динамике centrosом и восстановлении репликативной вилки при стрессовых состояниях клетки. Помимо этого, экспрессия *ZNF365* подавляется при трижды-негативном типе РМЖ [9]. Исследование носителей мутаций *BRCA2* показывает, что ген *ZNF365* может выступать геном риска РМЖ [10].

Целью исследования было проведение ассоциативного анализа двух вариабельных участков *rs10995190* и *rs10761659* гена *ZNF365* с РМЖ в казахской и русской этнических группах Казахстана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

В популяционное исследование методом случай-контроль включили 625 образцов женщин, больных раком молочной железы, полученных на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии и Алматинского онкологического диспансера г. Алматы, собранных в течение 2011-2014 годов. Диагноз пациентов подтвержден иммуногистохимически. В качестве контроля использовали 692 образца практически здоровых женщин-доноров без РМЖ в семейном анамнезе, полученные в Городском центре крови г. Алматы. Каждый пациент и донор был проинформирован о проведении исследований.

Выделение ДНК

Выделение геномной ДНК из образцов периферической крови проведено с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, США) по прилагающимся протоколам.

Генотипирование участков гена *ZNF365*

Для выявления генотипов использовали метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для определения однонуклеотидных замен в участках *rs10995190* и *rs10761659* использовали прямой и обратный праймеры (таблица 1). ПЦР смесь содержала от 50 до 200 нг геномной ДНК, ПЦР буфера (60 мМ Трис-НСl (рН 8,5); 25 мМ КСl; 1,5-3,0 мМ MgCl₂; 0,1% Тритон X-100; 10 мМ 2-меркаптоэтанола), 10 мМ дезоксинуклеотид трифосфатов, по 4 пМ каждого из праймеров (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) и одну ед. Taq ДНК-полимеразы (Сибэнзим, Россия). Условия амплификации указаны в таблице 1. Размеры ПЦР-ПДРФ продуктов указаны в таблице 2. Рестрикционный анализ проводился с использованием одной единицы фермента (Сибэнзим, Россия) (таблица 2).

Таблица 1. Последовательность праймеров и условия амплификации исследуемых участков.

Участок	Праймеры	Условия амплификации
<i>ZNF365 rs10995190</i>	F 5'-CAATGGTTGTGTCCAAGTGC-3' R 5'-GGGTGGCTGAACCTTTCAT-3'	94°C-5 мин, 35 цик. (94°C-30 с, 65,5°C-30 с, 72°C-40 с), 72°C-5 мин.
<i>ZNF365 rs10761659</i>	F 5'-GGATTCTTCGGATGATGAGG-3' R 5'-AGTCAAAGAGGAGGGCGTTT-3'	95°C-3 мин, 35 цик. (95°C-30 с, 64°C-30 с, 72°C-40с), 72°C-5 мин.

F – прямой праймер, R – обратный праймер.

Разделение продуктов ПЦР реакции проводилось методом электрофореза в 8% полиакриламидном геле, с окраской в бромистом этидии и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Таблица 2. Размер ПЦР продукта, размеры рестрикционных фрагментов и эндонуклеаза рестрикции исследуемых участков.

Участок	Размер продукта	ПЦР	Размер рестрикционных фрагментов	Эндонуклеаза рестрикции
<i>ZNF365 rs10995190</i>	182 пн.		G аллель – 182 пн. А аллель – 154, 28 пн.	<i>AcsI</i>
<i>ZNF365 rs10761659</i>	224 пн.		G аллель – 160, 64 пн. А аллель – 224 пн.	<i>Bst4CI</i>

пн. – последовательность пар нуклеотидов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 5.0. Сравнение частот аллелей и распределение генотипов проводилось с использованием стандартного критерия Пирсона (χ^2). Для отклонения нулевой гипотезы принимали уровни значимости $p < 0,05$, что считалось статистически достоверным. Ассоциацию между заболеванием и аллелями/генотипами оценивали при помощи показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе проведено исследование вариабельности двух участков *rs10995190* и *rs10761659* гена *ZNF365* с последующим сравнением частот аллелей и распределения генотипов в группе пациентов и контроле с учетом этнической принадлежности. Распределение генотипов и частот аллелей соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Результаты статистического анализа данных участков представлены в таблицах 3 и 4.

Группу пациентов, страдающих раком молочной железы (группа случая) составили 368 и 253 женщины казахской и русской этнической группы, соответственно. В контрольную группу сравнения вошли 389 здоровых женщин казахской этнической группы и 306 русской этнической группы. Средний возраст группы случая составил 50,9 казахской и 56 русской этнических групп (возраст 24-73 лет) и группы контроля 49,2 и 49,7 казахской и русской этнических групп, соответственно (возраст 40-83 лет).

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, для полиморфизма в участке *rs10995190* выявлена статистически достоверная ассоциация с РМЖ в казахской этнической группе. Статистически достоверные различия наблюдались при сравнении распределений генотипов ($p=0,04$) и по частотам аллелей ($p=0,03$) (табл. 3). В русской этнической группе не было выявлено статистически достоверных различий в частотах аллелей и распределении генотипов.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов в участке *rs10995190*.

Аллели/ Генотипы	Казахская этническая группа			Отношение шансов (ДИ)	Русская этническая группа			Отношение шансов (ДИ)
	Случай (n=368)	Контроль (n=389)	<i>p</i>		Случай (n=253)	Контроль (n=306)	<i>p</i>	
G	0,931	0,898	0,03	1,52 (1,05-2,19)	0,824	0,837	0,58	0,92 (0,67-1,25)
A	0,069	0,102		0,66 (0,46-0,95)	0,176	0,163		1,09 (0,80-1,50)
GG	0,872	0,807	0,04	1,63 (1,10-2,42)	0,688	0,693	0,36	0,98 (0,68-1,40)
GA	0,117	0,183		0,59 (0,39-0,89)	0,273	0,288		0,93 (0,64-1,35)
AA	0,011	0,010		1,06 (0,26-4,26)	0,040	0,020		2,06 (0,74-5,74)

Выявлено, что частота референсного аллеля G значительно выше частоты эффекторного аллеля А (0,898 и 0,102 в казахской этнической группе, 0,837 и 0,163 – в русской этнической

группе) в группе контроля. Это обуславливает статистически доказанную достоверность ассоциации данного участка с РМЖ. Аллель G наиболее часто встречающийся референсный аллель по данным базы данных NCBI (National Center of Biotechnology Information). Глобальная частота минорного аллеля A по данным той же базы данных составляет 0,111, что близко к частоте встречаемости данного аллеля в казахской этнической группе (0,102) в настоящем исследовании. По данным международной базы данных HarMap (Harplotype Map) частота встречаемости аллеля A среди европейской популяции (CEU) составляет 0,128, в популяции китайцев (HCB) – 0,047, популяции японцев (JPT) – 0,052. Данные показывают близость русской этнической группы к популяции европейцев, а казахской этнической группы к азиатской популяции [11].

В соответствии со значениями отношения шансов развития заболевания, приведенных в таблице 3 видно, что данный участок может являться потенциальным фактором риска РМЖ. Однако для разных этнических групп аллель риска различна. Так для казахской этнической группы аллелью риска может являться G: ОШ=1,52; 95%ДИ:1,05-2,19. Но для русской этнической группы - аллелью риска A: ОШ=1,09; 95%ДИ:0,80-1,50. Похожая закономерность выявляется и при расчете ОШ для распределения генотипов: GG - ОШ=1,63; 95%ДИ:1,10-2,42 для казахской этнической группы и AA - ОШ=2,06; 95%ДИ:0,74-5,74 для русской этнической группы.

Полученные нами результаты коррелируют с другими исследованиями данного варибельного участка. GWAS исследования ассоциаций различных генов с заболеваниями [12] показывают связь участка *rs10995190* гена *ZNF365* с риском развития РМЖ и плотностью молочной железы, выявляемой при маммографии. Исследование, проведенное путем объединения данных GWAS, HarMap и различных мета-анализов показали связь данного участка с повышением процента плотных участков молочной железы с достоверностью $p=1,49 \times 10^{-16}$. Поиск ассоциации участка *rs10995190* с зоной плотности и процентом плотности тканей молочных желез, проведенный в мета-анализе [4] с 62 533 случаями РМЖ и 60 976 контролей, показывает высокий уровень достоверности ($p=1,50 \times 10^{-37}$).

Группа ученых (Lindstrom S. et al.) в своей статье обращают внимание на то, что варибельный участок *rs10995190* гена *ZNF365* ассоциирован с РМЖ [3]. Мета-анализ, проведенный с использованием данных пяти GWAS показывает, что эффекторный аллель A данного участка ассоциирован с низким уровнем плотности молочной железы, выявляемой при маммографии ($p=0,0004$) в одной фазе исследования. Общий результат после двух фаз исследовательский составил $p=9,6 \times 10^{-10}$.

GWAS исследования популяции женщин Великобритании также подтверждают ассоциацию *rs10995190* с РМЖ ($p=6,1 \times 10^{-8}$ на стадии 1; $p=1,4 \times 10^{-8}$ на стадии 2; $p=5,1 \times 10^{-15}$ - общее значение p) [5].

В своем исследовании 20 генетических локусов, основанном на данных четырех GWAS исследований азиатской популяции (Cai Q. et al.) указывают на отсутствие ассоциации с РМЖ изучаемого нами участка в китайской популяции, но показывают связь участка *rs10822013*, близко расположенного к участку *rs10995190*, с РМЖ [6].

Риск развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* показан для ряда популяций [13, 14, 15, 16]. Показана взаимосвязь носительниц мутаций *BRCA2G>A* с участком *rs10995190* в гене *ZNF365*. Показано, что у носителей указанной мутации повышается риск РМЖ с достоверностью $p=0,019$ [17].

В участке *rs10761659* не выявлено статистически достоверных различий при сравнении групп случая и контроля в распределении генотипов и частот аллелей как в казахской так и русской этнических группах (таблица 4). Это позволяет судить об отсутствии ассоциации данного участка с РМЖ в обеих этнических группах.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов в участке *rs10761659*.

Аллели/ Генотипы	Казахская этническая группа			Русская этническая группа				
	Случай (n=372)	Контроль (n=384)	<i>p</i>	Отношение шансов (ДИ)	Случай (n=253)	Контроль (n=301)	<i>p</i>	Отношение шансов (ДИ)
A	0,285	0,276	0,7	1,05 (0,84-1,31)	0,377	0,380	0,92	0,99 (0,77-1,26)
G	0,715	0,724		0,96 (0,76-1,20)	0,623	0,620		1,01 (0,79-1,29)
AA	0,086	0,073	0,8	1,20	0,158	0,150	0,86	1,07

			(0,71-2,03)				(0,67-1,70)
AG	0,398	0,406	0,97 (0,72-1,29)	0,439	0,462	0,91 (0,65-1,28)	
GG	0,516	0,521	0,98 (0,74-1,31)	0,403	0,389	1,06 (0,75-1,50)	

В варибельном участке *rs10761659* не выявлено значительного повышения частоты референсного аллеля А по сравнению с эффекторным аллелем G (0,380 и 0,620 соответственно) для русской этнической группы. На близкие к этим данные указывает, и глобальная частота минорного аллеля G равная 0,479. В распределении генотипов выявлена закономерность повышения частоты гетерозиготных вариантов гена, как в группе случая (AA=0,158; AG=0,439; GG=0,403) так и в группе контроля (AA=0,150; AG=0,462; GG=0,389) для русской этнической группы. Однако выявленные отличия не удовлетворяют 95% критерию статистической значимости и уровню достоверности. По данным HarMap частота гетерозигот, по сравнению с гомозиготными вариантами, также повышена и в европейской популяции (CEU) - AA=0,159; AG=0,57; GG=0,265; в популяции китайцев (HCB) - AA=0,047; AG=0,256; GG=0,698; популяции японцев (JPT) - AA=0,047; AG=0,453; GG=0,500 [18].

Данные, свидетельствующие о наличии ассоциации этого участка с РМЖ в других популяциях, не найдены.

Полученные в данном исследовании результаты указывают на возможный вклад варибельного участка *rs10995190* гена *ZNF365* в развитие РМЖ среди женщин в казахской этнической группе. Эти данные подтверждаются результатами GWAS и мета-анализов. Приведенные в исследовании данные демонстрируют различия в наличии или отсутствии ассоциации исследованных участков с РМЖ в зависимости от этнической принадлежности, что указывает на необходимость ее при диагностике и прогнозировании заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. // Nat. Med. 2001. - V.7. - N.5. - P.552-556.
- [2] Antoniou A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - V.72. - P.1117-1130.
- [3] Iau P.T., Macmillan R.D., Blamey R.W. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. // Europ. J. Cancer. - 2001. - V.37. - P.300-321.
- [4] Lindstrom S., Thompson D. J., Paterson A. D., Li J., et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. // Nature Communication. - 2014. - N.5:5303. - P.1-7.
- [5] Turnbull C., Morrison S.A.J., Pernet D., et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. // Nature Genetics. - 2010. - V.42. - N.6. - P. 504-507.
- [6] Cai Q., Long J., Lu W., Qu S., et al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. // Human Molecular Genetics. - 2011. - V.20. - N.24. - P.4991-4999.
- [7] Gianfrancesco F., Esposito T., Ombra M.N., Forabosco P. Identification of a Novel Gene and a Common Variant Associated with Uric Acid Nephrolithiasis in a Sardinian Genetic Isolate. // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - N.72. - P.1479-1491.
- [8] Zhang Y., Shin S.J., Liu D., Ivanova E. ZNF365 promotes stability of fragile sites and telomeres. // Cancer Discov. - 2013. - V.3. - N.7. - P. 798-811.
- [9] Zhang Y., Park E., Kim C.S., Paik Ji-hye. ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability. // Cell Cycle. - 2013. - V.12. - N.17. - P. 2817-2828.
- [10] Gaudet M.M., Kirchhoff T., Green T., Vijai J., Korn J.M., Guiducci C., et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. // PLoS genetics. - 2010. - V.6. - N.10. - e.1001183.
- [11] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10995190
- [12] Lindstrom S., Vachon C.M., Li J., Varghese J., Thompson D., et al. Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. // Nature Genetics. - 2011. - V.43. - N.3. - P. 185-187.
- [13] 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. - V.19. - N.2. - P.269-274.
- [14] Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. // J. Med. Genet. - 2007. - V.44. - P.467-471.
- [15] 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. - V.17. - P.34-40.
- [16] 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. - V.34. - N.3. - P.415-422.
- [17] Antoniou A.C., Kuchenbaecker K.B., Soucy P., Beesley J., et al. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. // Breast Cancer Research. - 2012. - V.14. - N.1. - P.1-18.
- [18] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10761659

REFERENCES

- [1] Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat. Med.*, **2001**, V.7, N.5, P.552-556. (in Eng.)
- [2] Antoniou A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003**, V.72, P.1117-1130. (in Eng.)
- [3] Iau P.T., Macmillan R.D., Blamey R.W. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Europ. J. Cancer*, **2001**, V.37, P.300-321. (in Eng.)
- [4] Lindstrom S., Thompson D. J., Paterson A. D., Li J., et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature Communication*, **2014**, N.5:5303, P.1-7, doi: 10.1038/ncomms6303. (in Eng.)
- [5] Turnbull C., Morrison S.A.J., Pernet D., et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, **2010**, V.42, N.6, P.504-507. (in Eng.)
- [6] Cai Q., Long J., Lu W., Qu S., et al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *Human Molecular Genetics*, **2011**, V.20, N.24, P.4991-4999, doi:10.1093/hmg/ddr405. (in Eng.)
- [7] Gianfrancesco F., Esposito T., Ombra M.N., Forabosco P. Identification of a Novel Gene and a Common Variant Associated with Uric Acid Nephrolithiasis in a Sardinian Genetic Isolate. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003**, N.72, P.1479-1491. (in Eng.)
- [8] Zhang Y., Shin S.J., Liu D., Ivanova E. ZNF365 promotes stability of fragile sites and telomeres. *Cancer Discov.*, **2013**, V.3, N.7, P.798-811, doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0536. (in Eng.)
- [9] Zhang Y., Park E., Kim C.S., Paik Ji-hye. ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability. *Cell Cycle*, **2013**, V.12, N.17, P.2817-2828. (in Eng.)
- [10] Gaudet M.M., Kirchhoff T., Green T., Vijai J., Korn J.M., Guiducci C., et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. *PLoS genetics*, **2010**, V.6, N.10, e.1001183. (in Eng.)
- [11] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10995190.
- [12] Lindstrom S., Vachon C.M., Li J., Varghese J., Thompson D., et al. Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature Genetics*, **2011**, V.43, N.3, P.185-187. (in Eng.)
- [13] 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**, V.19, N.2, P.269-274. (in Eng.)
- [14] Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet.*, **2007**, V.44, P.467-471, doi: 10.1136/jmg.2006.048173. (in Eng.)
- [15] 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**, V.17, P.34-40, doi:10.1093/annonc/mdl947. (in Eng.)
- [16] 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**, V.34, N.3, P.415-422. (in Eng.)
- [17] Antoniou A.C., Kuchenbaecker K.B., Soucy P., Beesley J., et al. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, **2012**, V.14, N.1, P. 1-18, doi:10.1186/bcr3121. (in Eng.)
- [18] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10761659

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯЛАРЫНДА ZNF365 ГЕНІНІҢ ӨЗГЕРГІШТІГІНІҢ СҮТ БЕЗІ ІСІГІМЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

Ходаева А., Абайлдаев А., Шертай М., Хансентова А.,
Балмуханов Т., Айтхожина Н.

ҚР БҒМ ҒК М.Ә. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы қ. Қазақстан

Кілт сөздер: ZNF365 гені; өзгергіш аймақ; сүт безінің ісігі; Қазақстан.

Мақсат. Зерттеу мақсаты: Қазақстандағы қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генінің екі өзгергіш аймақтарының (*rs10995190*, *rs10761659*) сүт безі ісігімен ассоциациясын іздестіру.

Әдістер. Жағдай-бақылау (случай-контроль) әдісі көмегімен Қазақстандағы әйелдердің қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генінің екі өзгергіш аймақтарының сүт безі ісігімен ассоциациясын іздестіру үшін популяциялық ассоциациялық талдау жүргізілді. Генотиптерді анықтау үшін полимеразды тізбекті реакция және рестрикциялық фрагменттердің ұзындығы полиморфизмінің талдауы жүргізілді. Зерттеу объект ретінде сүт безі ісігімен ауыратын әйел науқастардың венозды қанынан бөлінген 625 ДНҚ үлгілері және сау әйелдердің венозды қанынан бөлінген 692 ДНҚ үлгілері қолданылды. Статистикалық талдау Пирсон критерий χ^2 (нақтылық деңгейі – $p < 0.05$) көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. Қазақ этникалық тобында ZNF365 генінің *rs10995190* өзгергіш аймағының СБІ-мен статистикалық нақты ассоциация (аллельдердің жиілігі бойынша $p=0.03$, генотиптер таралуы бойынша $p=0.04$) анықталды. Орыс этникалық тобында осы аймақтың СБІ-мен ассоциациясы анықталған жоқ. Қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генінің *rs10761659* өзгергіш аймағының СБІ-мен ассоциациясы анықталған жоқ.

Тұжырым. Қазақ этникалық тобында ZNF365 генінің *rs10995190* өзгергіш аймағының СБІ-мен ассоциациясы анықталғаны бұл аймақ СБІ-нің дамуына өз үлесін қосатын мүмкіндігі бар болғанын көрсетеді. Әлемдегі зерттеулер нәтижелерінің бір мағыналы еместігі нақты этникалық топқа жатуы есепке алуы маңызды екендігін көрсетеді.

Поступила 24.08.2015 г.

**PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE
IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.reports-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т.А. Апендиев*
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 08.10.2015.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.

14,2 п.л. Тираж 2000. Заказ 4.