

ISSN 2224-5227

2016 • 3

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 Уздир** (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: 2000 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, 2016 г.

E d i t o r - i n - c h i e f

**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](http://reports-science.kz)

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

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

**RS1128503 AND RS1045642 VARIABLE POLYMORPHIC LOCI OF  
MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR1) GENE IN BREAST CANCER  
PATIENTS OF KAZAKHSTAN POPULATION'S ETHNIC GROUPS**

**V.G. Nigmatova, I.A. Litus, D.D. Mukushkina, T.N. Miroshnik, A.K.Khanseitova, N.A. Omarbaeva,  
Sh.Zh. Talaeva, T.C. Balmukhanov, N.A. Aitkhozhina**

M. A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry,  
86, Dosmukhamedov str., Almaty, 050012, Kazakhstan,

**Key words:** breast cancer, *MDR1* gene, population, polymorphisms.

**Abstract.** The search of association in polymorphic loci rs1128503, rs1045642 of *MDR1* gene and breast cancer risk in two basic ethnic groups (Kazakh and Russian) of Kazakhstan Republic was conducted. No significant differences were shown in allele frequencies and genotypes distribution using “case-control” method in all loci under investigation. The distribution of genotype frequencies corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium in all investigated groups. Interethnic differences were discovered for polymorphic variant rs1045642 of *MDR1* gene in allele distribution frequencies ( $\chi^2=18.18$ ;  $p=0.00002$ ) and genotypes ( $\chi^2=18.00$ ;  $p=0.0001$ ). Interethnic differences hadn't revealed for rs1128503.

УДК 577.21:577.2

**ВАРИАБЕЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ RS1128503  
И RS1045642 ГЕНА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТИ (*MDR1*) СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ  
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ  
КАЗАХСТАНА**

**В.Г. Нигматова, И.А. Литус, Д.Д. Мукушкина, Т.Н. Мирошник,  
А.К. Хансеитова, Н.А. Омарбаева, Ш.Ж. Талаева, Т.С. Балмуханов, Н.А. Айтхожина**

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

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ген *MDR1*, популяция, полиморфизмы.

**Аннотация.** Проведен поиск ассоциаций между полиморфными локусами rs1128503, rs1045642 гена *MDR1* и риском развития рака молочной железы (РМЖ) в двух основных (казахской и русской) этнических группах населения республики Казахстан. Не выявлено достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов во всех исследованных локусах методом «случай-контроль». Распределение наблюдаемых частот генотипов во всех исследованных группах соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Межэтнические различия обнаружены для полиморфного варианта rs1045642 гена *MDR1* по частотам распределения аллелей ( $\chi^2=18.18$ ;  $p=0.00002$ ) и генотипов ( $\chi^2=18.00$ ;  $p=0.0001$ ). Для варианта rs1128503 межэтнических различий не выявлено.

Поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и выявление их ассоциации с генопосредованными заболеваниями является одним из перспективных и проверенных на практике методов исследований. Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки предиктивной индивидуализированной диагностики, а также дифференцированного подхода к

профилактике и лечению данной патологии и её осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного больного, региона проживания, этнических особенностей.

Ген *MDR1* участвует в развитии множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам, однако исследования последних лет указывают на взаимосвязь между экспрессией гена *MDR1* и риском развития онкологических заболеваний.

Так, показана связь полиморфизма локуса *rs 1128503* гена *MDR1* и увеличения риска развития лимфобластной и миелоидной лейкемии, в результате чего данный полиморфизм рассматривается в качестве геномного маркера риска развития данного заболевания. Помимо этого, генотип ТТ локуса *rs 1128503* был ассоциирован с ингибированием прогрессии развития рака желудка [1].

Целью настоящей работы был поиск ассоциации полиморфных участков *rs1128503* и *rs1045642* гена *MDR1* с риском развития РМЖ в казахской и русской этнических группах республики Казахстан, с тем, чтобы оценить возможность использования этих участков в качестве молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к РМЖ в нашем регионе.

### Материалы 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 производится 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, максимально приближенный по возрасту лицам опытной группы (элемент метода “matched pairs”), что приводит к ограничению в количестве соответствующих контрольных образцов. Группа пациенток РМЖ состояла из 365 образцов казашек и 254 русских. Контрольная группа сформирована из 370 лиц казахской национальности и 293 – русской национальности. Средний возраст больных РМЖ в казахской и русской этнических группах составлял 50,16±8,93 и 54,86±9,51 соответственно. Средний возраст контрольной группы составляет 49,28±4,96 для казашек и 49,76±5,94 для русских женщин.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием наборов фирм «Qiagen» и «Ахуген» (США) в соответствии с рекомендуемыми протоколами. Использованы TaqDNA-полимераза, ферменты рестрикции и маркер молекулярной массы ДНК pUC19/MspI производства «СибЭнзим», Россия.

Таблица 1 - Анализируемые сайты гена *MDR1*, последовательности праймеров, условия амплификации, рестриктазы

АНАЛИЗИРУЕМЫЕ САЙТЫ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ	УСЛОВИЯ АМПЛИФИКАЦИИ	ЭНДОНУКЛЕАЗЫ РЕСТРИКЦИИ
<i>MDR1</i>			
RS1128503	F 5'- TTCACCTCAGTTACCCATCTCG - 3' R 5'- CTGCCCACTCTGCACCTT - 3'	95 <sup>0</sup> С – 3 МИН, 15 ЦИКЛОВ С ПОНИЖЕНИЕМ Т ОТЖИГА НА 1 <sup>0</sup> С (95 <sup>0</sup> С – 30 С, 65-51 <sup>0</sup> С – 40 С, 72 <sup>0</sup> С – 30 С), 15 ЦИКЛОВ (94 <sup>0</sup> С – 30 С, 50 <sup>0</sup> С – 30 С, 72 <sup>0</sup> С – 30 С), 72 <sup>0</sup> С – 5 МИН	HAEP1
RS1045642	F 5' - TGTTTTCAGCTGCTTGATGG - 3' R 5' - GCATGTATGTTGGCCTCCTT - 3'	94 <sup>0</sup> С – 3 МИН, 34 ЦИКЛОВ (94 <sup>0</sup> С – 30 С, 59,8 <sup>0</sup> С – 30 С, 72 <sup>0</sup> С – 40 С), 72 <sup>0</sup> С – 5 МИН	KZO91

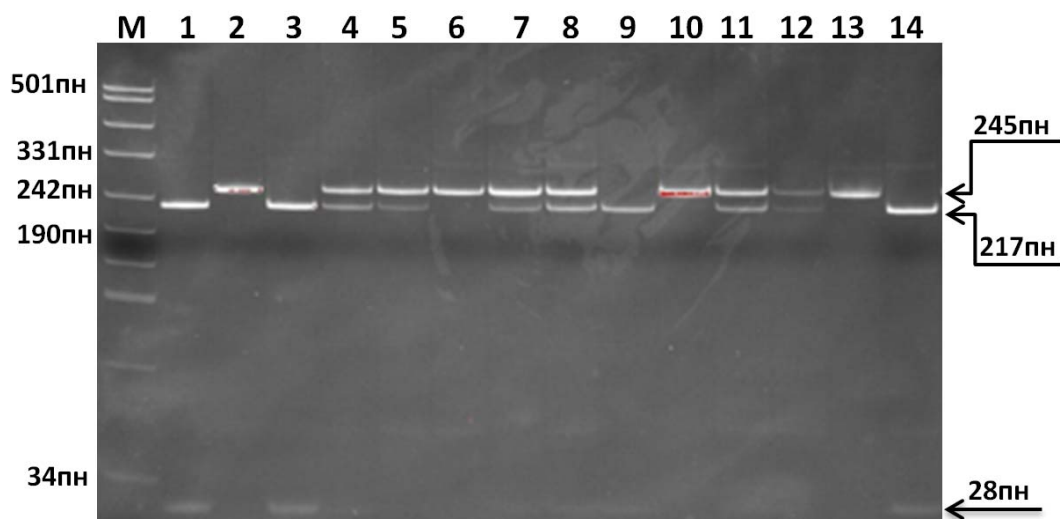
Полиморфные локусы гена *MDR1* исследовали методом ПЦР-ПДРФ с праймерами, эндонуклеазами рестрикции и температурными режимами, приведенными в таблице 1.

Достоверность различий оценивали с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) и значения вероятности

(P), 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) и доверительный интервал (confidence interval – CI). Для разработки праймеров использована программа Primer3 (v. 0.4.0) (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>), при статистической обработке данных применяли программы Microsoft Excel и Statistica 2007.

### Результаты и обсуждение

В работе были исследованы полиморфные варианты rs1128503 и rs1045642 гена *MDR1*. Продуктом амплификации полиморфного локуса rs1128503 гена *MDR1* является фрагмент размером 245 пн. В случае наличия в полиморфном локусе аллеля С, образуется специфический сайт рестрикции для рестриктазы *HaeIII*, которая расщепляет амплифицированный участок ДНК на 2 фрагмента размером 217 и 28 пн. Таким образом, в результате электрофореза на полиакриламидном геле наблюдали следующие размеры фрагментов и их сочетания, характеризующие генотипы: ТТ генотип – 245 пн, СС генотип - 217 пн. и 28 пн., СТ генотип – 245, 217 и 28 пн. (рисунок 1).



М – маркер молекулярной массы; дорожки 1,3,9,14 – гомозиготы по аллелю С (генотип С/С); дорожки 4,5,7,8,11,12 – гетерозиготы (генотип С/Т); дорожки 2,6,10,13 – гомозиготы по аллелю Т (генотип Т/Т)  
Рисунок 1 – Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного локуса rs 1128503 гена *MDR1*

Статистическая обработка полученных данных по полиморфному локусу rs1128503 гена *MDR1* показала отсутствие достоверных различий в распределении генотипов и частоте встречаемости аллелей между здоровыми и пациентами в казахской группе. Встречаемость аллеля С в группе пациентов и контроле составила 43,1% и 45,4%, аллеля Т - 56,9% у пациентов и 54,6% в контроле (таблица 2). Статистический анализ данных, полученных в русской этнической группе, так же не показал достоверных различий в распределении генотипов и частоте встречаемости аллелей между группами пациентов и контроля. Аллель С встречался с частотой 53% у пациентов и 53,8% в контрольной группе, частота аллеля Т составляла 47% у пациентов и 46,2% в контрольной группе (таблица 2).

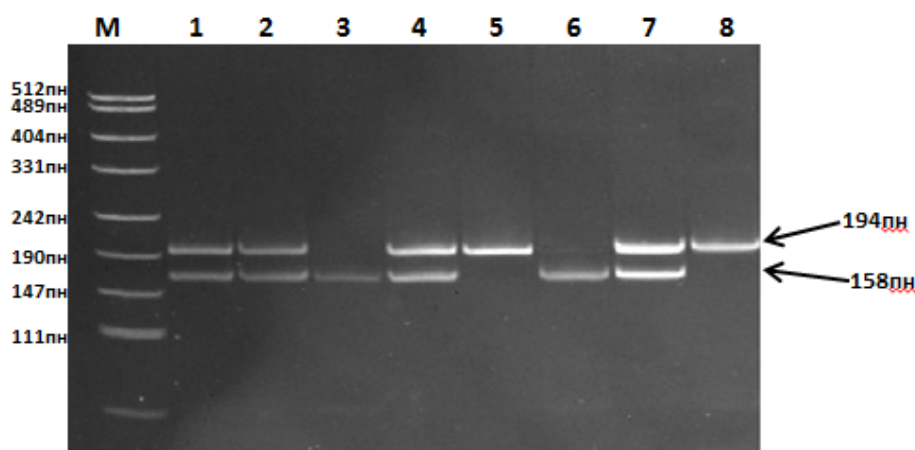
При обработке результатов использовали различные модели обсчета данных - общую, аддитивную, доминантную и рецессивную. По всем названным моделям ассоциации не было обнаружено. В таблицах представлены значения, полученные в общей модели обработки данных. Во всех изученных группах не наблюдалось отклонения в распределении частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга.

Таблица 2 – Частоты аллелей и распределение генотипов полиморфного сайта rs1128503 гена *MDR1* в двух этнических группах

Аллели, Генотипы	РМЖ n = 346	Контроль n = 370	$\chi^2$	p	OR	95% CI
<b>Казахи</b>						
С	297 (0.429)	336 (0.454)	0.90	0.34	0.90	0.73 – 1.11
Т	395 (0.571)	404 (0.546)			1.11	0.90 – 1.36
СС	70 (0.202)	74 (0.200)	2.63	0.27	1.01	0.70 – 1.46
СТ	157 (0.454)	188 (0.508)			0.80	0.60 – 1.08
ТТ	119 (0.344)	108 (0.292)			1.27	0.93 – 1.74
<b>Русские</b>						
Аллели, Генотипы	РМЖ n = 234	Контроль n = 293	$\chi^2$	p	OR	95% CI
С	247 (0.528)	315 (0.538)	0.10	0.75	0.96	0.75 – 1.23
Т	221 (0.472)	271 (0.462)			1.04	0.82 – 1.33
СС	61 (0.261)	80 (0.273)	0.11	0.94	0.94	0.64 – 1.39
СТ	125 (0.534)	155 (0.529)			1.02	0.72 – 1.44
ТТ	48 (0.205)	58 (0.198)			1.05	0.68 – 1.60

Примечание:  $\chi^2$  – стандартный критерий Пирсона; p – достоверность различий; OR – отношение шансов, отражающее относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95% доверительным интервалом.

Вторым вариантом, включенным нами в исследование, был rs1045642 гена *MDR1*, обозначаемый так же, как С3435Т. Полиморфный вариант rs1045642 гена *MDR1* амплифицировали со специфическими праймерами, в результате реакции образуется фрагмент длиной 194 пн. После обработки фрагмента эндонуклеазой рестрикции *Kzo9I* в случае наличия аллеля Т сайт рестрикции отсутствует, а при замене нуклеотида Т на С формируется. Результатом этого является расщепление фрагмента 194 пн после рестрикции на 158 пн и 36 пн. Проведение электрофоретического разделения фрагментов и визуализации в УФ позволяет наблюдать присутствие аллеля С по наличию в геле фрагментов 158 пн и 36 пн, аллель Т по присутствию фрагмента 194 пн. Генотип ТТ представлен на геле электрофорезе фрагментом 194 пн, гетерозиготный СТ генотип фрагментами 194, 158 и 36 пн, гомозиготный СС генотип фрагментами 158 и 36 пн (рисунок 2).



М – маркер молекулярной массы; дорожки: 1,2,4,7 – генотип СТ; 3,6 – генотип СС; 5,8 – генотип ТТ.

Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного локуса rs1045642 гена *MDR1*

Результаты типирования локуса rs1045642 образцов пациентов РМЖ, контроля из русской и казахской этнических групп, статистической обработки данных представлены в таблице 3. Не было обнаружено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов по полиморфному сайту rs1045642 гена *MDR1* между пациентами РМЖ и контролем в двух этнических группах, включенных в исследование.



Таблица 3 – Частоты аллелей и распределение генотипов полиморфного сайта rs1045642 гена *MDR1* в казахской и русской этнических группах

Аллели, Генотипы	PMЖ n = 365	Контроль n = 332	$\chi^2$	p	OR	95% CI
<b>Казахи</b>						
C	409 (0.560)	367 (0.553)	0.08	0.78	1.03	0.83 – 1.27
T	321 (0.440)	297 (0.447)			0.97	0.78 – 1.20
CC	117 (0.321)	101 (0.304)	0.26	0.88	1.08	0.78 – 1.49
CT	175 (0.479)	165 (0.497)			0.93	0.69 – 1.26
TT	73 (0.200)	66 (0.199)			1.01	0.69 – 1.46
<b>Русские</b>						
Аллели, Генотипы	n = 254	n = 240	$\chi^2$	p	OR	95% CI
C	238 (0.469)	204 (0.425)	1.89	0.17	1.19	0.93 – 1.53
T	270 (0.531)	276 (0.575)			0.84	0.65 – 1.08
CC	52 (0.205)	45 (0.188)	2.86	0.24	1.12	0.71 – 1.74
CT	134 (0.528)	114 (0.475)			1.23	0.87 – 1.76
TT	68 (0.268)	81 (0.338)			0.72	0.49 – 1.06

Рассмотренные нами в данной работе полиморфизмы, rs1045642 (C3435T) и rs1128503 (C1236T) широко исследуются во всем мире как кандидатные варианты для определения риска развития РМЖ, возможные предиктивные маркеры протекания заболевания и возможного ответа на химиотерапию. Несмотря на то, что замены C1236T и C3435T гена *ABCBI* (*MDR1*) не приводят к изменениям в аминокислотной последовательности, они генерируют конформационные изменения в мРНК, приводящим к ее нестабильности, что может влиять на продолжительность существования белка. Такие изменения могут влиять на метаболизм и удаление некоторых токсичных или канцерогенных веществ, допуская межклеточную аккумуляцию метаболитов, приводящих к повреждениям клетки, апоптозным изменениям, иммунным дефектам или развитию рака [2].

В недавнем мета-исследовании [3] показано, что C1236T (rs1128503) полиморфизм ассоциирован с ответом опухоли на химиотерапию как при использовании доминантной модели (OR=1.72, 95% CI=1.09-2.73, P=0.177), так и при использовании аддитивной модели (OR=1.99, 95% CI=1.39-2.85, P=0.222). Кроме того, показана значимая ассоциация данного полиморфизма и РМЖ в азиатской группе (OR=2.15, 95% CI=1.22-3.77, P=0.210, доминантная модель). Сходные данные были получены ранее [4], например, индивидуумы с *MDR1* 3435TT генотипом имели повышенный риск развития рака по сравнению с таковыми с CC генотипом (OR = 1.29, 95% CI: 1.10-1.51) или CC/CT генотипом (OR = 1.18, 95% CI: 1.04-1.34). Показано, что риск был наиболее выражен для гематологических патологий, рака молочной железы, рака почки. Аналогичный вывод был получен в мета-исследовании [5], рассмотревшем ассоциацию полиморфизма rs1045642 с риском рака молочной железы. К сожалению, гипотеза, что rs1045642 (C3435T) и rs1128503 (C1236T) гена *MDR1* ассоциированы с РМЖ, в нашем исследовании не подтвердилась как для русской, так и для казахской этнических групп. Однако, в исследовании китайской этнической группы [6] было показано, что гаплотип 3435T-1236T-2677T значительно увеличивает риск возникновения карциномы молочной железы. Также для носителей данного гаплотипа был отмечен значительный терапевтический эффект неоадьювантной химиотерапии на базе препаратов группы антрациклинов.

Существование популяционных различий в распределении частот аллелей и генотипов по различным полиморфным вариантам отмечаются в работах зарубежных авторов в мировых популяциях при проведении популяционно-генетических и молекулярно-биологических исследований. Результаты проведенного нами сравнительного анализа частот распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs1128503 и rs1045642 в группах здоровых доноров из казахской и русской этнических групп приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Межэтнические различия по исследованным локусам в группах здоровых.

Аллели, Генотипы	Казахи n = 365	Русские n = 240	$\chi^2$	p	OR	95% CI
rs1128503						
Аллели, Генотипы	Казахи n = 346	Русские n = 370	$\chi^2$	p	OR	95% CI
C	0.429	0.454	0.90	0.34	0.90	0.73 – 1.11
T	0.571	0.546			1.11	0.90 – 1.36
CC	0.202	0.200	2.63	0.27	1.01	0.70 – 1.46
CT	0.454	0.508			0.80	0.60 – 1.08
TT	0.344	0.292			1.27	0.93 – 1.74
rs1045642						
C	0.553	0.425	18.18	0.00002	1.67	1.32 – 2.12
T	0.447	0.575			0.60	0.47 – 0.76
CC	0.304	0.188	18.00	0.0001	1.89	1.27 – 2.83
CT	0.497	0.475			1.09	0.78 – 1.52
TT	0.199	0.338			0.49	0.33 – 0.71

Как следует из полученных нами данных, значительные межэтнические различия отмечаются при рассмотрении полиморфного варианта rs1045642. Различия в частоте аллелей обусловлены тем, что аллель С встречается чаще в группе казахов, а в группе русских преобладает аллель Т. Это приводит к высокодостоверным статистическим различиям ( $\chi^2=18.18$ ;  $p=0.00002$ ). Различия в распределении генотипов также были отмечены, хотя были на порядок ниже, но также статистически высокодостоверные ( $\chi^2=18.00$ ;  $p=0.0001$ ). Интересно, что различия в распределении частот генотипов обусловлены частотами гомозиготных генотипов, в то время как гетерозиготные варианты имеют одинаковую частоту в обеих этнических группах.

Вариант rs1128503 не показал отличий в распределении частот аллелей ( $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.34$ ) и генотипов ( $\chi^2=2.63$ ;  $p=0.27$ ) между казахами и русскими (таблица 4).

Таблица 5 - Распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов гена *MDR1* в мировых популяциях и в данном исследовании.

rs1128503, ген <i>MDR1</i>					
Популяция	C/C	C/T	T/T	C	T
НарМар-CEU (European)	0.265	0.566	0.168	0.549	0.451
НарМар-HCB (Chinese)	0.093	0.395	0.512	0.291	0.709
НарМар-JPT (Japanese)	0.174	0.477	0.349	0.413	0.587
Казахи (Казахстан)	0.202	0.454	0.344	0.429	0.571
Русские (Казахстан)	0.200	0.508	0.292	0.454	0.546
rs1045642, ген <i>MDR1</i>					
Популяция	C/C	C/T	T/T	C	T
НарМар-CEU (European)	0.150	0.558	0.292	0.429	0.571
НарМар-HCB (Chinese)	0.381	0.405	0.214	0.583	0.417
НарМар-JPT (Japanese)	0.256	0.570	0.174	0.541	0.459
Казахи (Казахстан)	0.304	0.497	0.199	0.553	0.447
Русские (Казахстан)	0.188	0.475	0.338	0.425	0.575

Примечание. CEU – популяция центральной Европы; HCB – популяция народности Хань, Пекин, Китай; JPT – популяция Токио, Япония

В таблице 5 показано распределение частот аллелей и генотипов в различных этнических группах (по данным НарМар) в сравнении с нашими группами. Интересно отметить, что распределение частот аллелей и генотипов по rs1128503 гена *MDR1* у русских и казахов совпадает с японской популяцией, но значительно отличается от европейской, китайской популяций. По локусу rs1045642 гена *MDR1* в распределении аллелей казахская этническая группа максимально приближена к значениям частот аллелей у японцев и китайцев. А в группе русских по этому варианту отмечается такое же распределение аллелей, как в популяции европейцев.

Исследование полиморфных вариантов в сравнительном контексте с данными из других

популяций помогает прояснить наблюдаемые неоднозначные результаты по их ассоциации с РМЖ. Кроме этого, различия в активности самого Р-гликопротеина обусловленные взаимодействием однонуклеотидных полиморфизмов друг с другом в составе гаплоблоков могут оказывать влияние на получаемые в разных популяциях результаты.

Резюмируя изложенные факты, следует отметить, что полученные нами данные не позволяют рассматривать варианты rs1128503 и rs 1045642 гена *MDR1* в качестве маркеров риска развития РМЖ в казахской и русской этнических группах, но они представляют интерес для исследований по фармакогеномике.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ieiri I., Takane H., Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications // Clin Pharmacokinet. – 2004. – V. 43(9). – P. 553-576.
- [2] S.A.Gutierrez-Rubio, A.Quintero-Ramos, A.Durán-Cárdenas, R.A.Franco-Topete, J.M.Castro-Cervantes et al. 1236 C/T and 3435 C/T polymorphisms of the ABCB1 gene in Mexican breast cancer patients // Genetics and Molecular Research. – 2015. – V. 14 (1). – P. 1250-1259.
- [3] Zhou Z., Chen Q., Zuo D., Wang H., Hua Y., Cai Z. ABCB1 (rs1128503) polymorphism and response to chemotherapy in patients with malignant tumors-evidences from a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – V. 15. – P. 265-272.
- [4] Sheng X, Zhang L., Tong N., Luo D., Wang M., Xu M., Zhang Z. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies // Mol. Biol. Rep. – 2012. – V. - 39(7) – P. 7237-7249.
- [5] Wang Z., Wang T., Bian J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and risk of breast cancer // Gene. – 2013. – V. 532(1). – P.94-99.
- [6] Wu H., Kang H., Liu Y., Tong W., Liu D. et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – V. 138(9). – P. 1449-1462.

#### REFERENCES

- [1] Ieiri I., Takane H., Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications // Clin Pharmacokinet. – 2004. – V. 43(9). – P. 553-576.
- [2] S.A.Gutierrez-Rubio, A.Quintero-Ramos, A.Durán-Cárdenas, R.A.Franco-Topete, J.M.Castro-Cervantes et al. 1236 C/T and 3435 C/T polymorphisms of the ABCB1 gene in Mexican breast cancer patients. Genetics and Molecular Research. **2015**. V. 14 (1). P. 1250-1259.
- [3] Zhou Z., Chen Q., Zuo D., Wang H., Hua Y., Cai Z. ABCB1 (rs1128503) polymorphism and response to chemotherapy in patients with malignant tumors-evidences from a meta-analysis. Int. J. Clin. Exp. Med. **2015**. V. 15. P. 265-272.
- [4] Sheng X, Zhang L., Tong N., Luo D., Wang M., Xu M., Zhang Z. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. Mol. Biol. Rep. **2012**. V. 39(7). P. 7237-7249.
- [5] Wang Z., Wang T., Bian J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and risk of breast cancer. Gene. **2013**. V. 532(1). P.94-99.
- [6] Wu H., Kang H., Liu Y., Tong W., Liu D. et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes. J. Cancer Res. Clin. Oncol. **2012**. V. 138(9). P. 1449-1462.

#### ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ ЭТНИКАЛЫҚ ТОПТАРДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІ ДИАГНОЗЫМЕН ПАЦИЕНТТЕР АРАСЫНДА КӨП ДӘРІГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ (*MDR1*) ГЕНІНІҢ rs1128503 И rs1045642 ВАРИАБЕЛЬДІ ПОЛИМОРФТЫ ЛОКУСТАРЫ

В.Г. Нигматова, И.А. Литус, Д.Д. Мукушкина, Т.Н. Мирошник, А.К. Хансенова, Н.А. Омарбаева,  
Ш.Ж. Талаева, Т.С. Балмуханов, Н.А. Айтхожина

РМК ҚР БҒМ ҒК «М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулярлық биология және биохимия институты», Алматы қ., 050012

**Түйін сөздер:** сүт безі ісігі, *MDR1* гені, популяция, полиморфизмдер.

**Аннотация.** Қазақстан Республикасының негізгі екі этникалық (қазақ және орыс) топтарында сүт безі ісігінің (СБІ) даму қауіпімен *MDR1* генінің rs1128503, rs1045642 полиморфты локустары арасында ассоциацияларына іздеу жүргізілді. «Жағдай-бақылау» әдісімен зерттелінген барлық локустарда генотиптердің және аллельдердің таралу жиілігінде нақты айырмашылықтар анықталмады. Зерттелінген барлық топтардағы генотиптер жиілігінің таралуы Харди-Вайнберг теңдеуіне сәйкес. *MDR1* генінің rs1045642 полиморфты нұсқасында аллельдердің ( $\chi^2=18.18$ ;  $p=0.00002$ ) және генотиптердің ( $\chi^2=18.00$ ;  $p=0.0001$ ) таралу жиілігі бойынша этноаралық айырмашылықтар анықталды. rs1128503 нұсқасы үшін этноаралық айырмашылықтар анықталмады.

Поступила 16.05.2016 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](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 *А.М. Кульгинбаевой*

Подписано в печать 20.05.2016.

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

11 п.л. Тираж 2000. Заказ 3.