

ISSN 2224-5227

2016 • 4

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 Уздир** (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

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

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

ASSOCIATION OF *ESR1* GENE POLYMORPHISMS WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN

D.D. Mukushkina¹, M.Zh. Shertai¹, T.N. Miroshnik¹, Y.Y. Ashirbekov¹,
Sh.Zh. Talaeva², A.K. Khanseitova¹, N.A. Aitkhozhina¹

¹RSE M. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty;

²KazRI of Oncology and Radiology MH RK, Almaty

Key words: *ESR1*, estrogens, breast cancer, population of Kazakhstan.

Abstract. The pathogenesis of breast cancer associated with exposure of estrogens, which realize their biological effect through the receptors encoded by different genes, including transcription factor *ESR1*. *ESR1* gene expression varies in different types of tumors. Therefore *ESR1* gene can be considered as a molecular marker for the development of individual approaches to treatment using aromatase inhibitors or selective estrogen modulators for the identified phenotypes.

We compare the distribution of genotypes and allele frequencies of the *ESR1* gene (rs2046210 and rs3757318) between breast cancer patients and control groups in the Kazakh and Russian ethnic groups. We did not find association of these polymorphisms with the risk of breast cancer in both ethnic groups, though in some world populations association was found.

УДК 577.21:577.2

ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *ESR1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Д.Д. Мукушкина¹, М.Ж. Шертай¹, Т.Н. Мирошник¹,
Е.Е. Аширбеков¹, Ш.Ж. Талаева², А.К. Ханseitова¹, Н.А. Айтхожина¹

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

²КазНИИ онкологии и радиологии МЗРК, г. Алматы

Ключевые слова: *ESR1*, эстрогены, рак молочной железы, популяция Казахстана.

Аннотация. Развитие рака молочной железы тесно связано с воздействием эстрогенов, которые реализуют свой биологический эффект через рецепторы, кодируемые разными генами, в том числе *ESR1*, являющимся транскрипционным фактором. Ген *ESR1*, экспрессия которого варьирует в разных типах злокачественных опухолей можно рассматривать как молекулярный маркер для разработки индивидуальных подходов в лечении с использованием ингибиторов ароматазы или селективных эстрогеновых модуляторов для выявленных различных фенотипов.

Проведено сравнение распределения генотипов и частот аллелей гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) между больными раком молочной железы и контрольной группы в казахской и русской этнических группах. В отличие от ряда мировых популяций, нами не выявлены ассоциации данных полиморфизмов гена *ESR1* с риском развития рака молочной железы в обеих этнических группах.

В настоящее время идентифицировано два типа эстрогеновых рецепторов: ER α и ER β [1, 2]. Рецепторы эстрогена альфа (ER- α , ESR1) являются членами семейства ядерных рецепторов, регулирующих транскрипцию таргетных генов, содержащих элементы, ответственные за связывание эстрогена. ERs широко представлены не только в репродуктивных органах, но и в мозге, почках, молочных железах, коже, костях [3]. Основное их предназначение заключается в контроле развития и функционирования женской репродуктивной системы и обеспечении всего комплекса мероприятий, направленных на подготовку женского организма к беременности, вынашиванию плода и родам. Помимо этого, эстрогены участвуют в регуляции метаболизма костной ткани (поддержание прочности и предотвращение резорбции костей), выделительной системы (регуляция водно-солевого обмена), а также в функционировании сердечно-сосудистой (понижение уровня циркулирующих в крови липидов и защита от атеросклероза) и нейроэндокринной систем [4].

Отрицательное влияние эстрогенов выражается в стимуляции канцерогенеза в гормонозависимых органах и тканях. Являясь ключевыми индукторами и проводниками внутриклеточных пролиферативных сигналов, эстрогены (главным образом эстрадиол) при определенных условиях способны стимулировать рост доброкачественных и злокачественных опухолей в эпителии молочной железы, эндометрия и шейки матки, эпителии и эндотелии слизистых (гортань, пищевод, прямая кишка). Локальное повышение концентрации эстрогенов может быть следствием увеличения активности фермента ароматазы (CYP 19), которая является ключевым ферментом синтеза эстрогенов из андрогенных предшественников [5].

Известно, что в неизменной ткани и доброкачественных новообразованиях молочной железы рецепторы ER (эстрогена) и PR (прогестерона) обнаруживаются значительно реже и в меньших количествах, чем в ткани опухоли [6, 7]. В раковых клетках уровень рецепторов стероидных гормонов может колебаться, что, вероятнее всего, связано с биологической гетерогенностью опухоли, степенью ее дифференцировки и пролиферативной активностью клеток. Показано, что в рецептор-негативных опухолях пролиферативные процессы протекают в 10 раз активнее, чем в рецептор-положительных [8].

Одним из ключевых моментов в патогенезе опухолевого роста люминального рака молочной железы является активация рецепторов эстрогенов альфа [10]. Активация ER α , расположенных в цитозоле клетки, осуществляется двумя основными путями: классическим геномным, реализуемым посредством воздействия эстрадиола, и неклассическим геномным – под воздействием ростовых факторов [10].

Функциональную инактивацию гена *ESR1* считают главной причиной гормональной резистентности клеток рака молочной железы. В последнее время пришло осознание того факта, что *ESR1* является геном-супрессором, модулирующим клеточный рост и дифференцировку. Его функции страдают при разных формах злокачественных новообразований. В промоторной области ER имеется CpG-островок, гиперметилирование которого во многих линиях трансформированных клеток сопряжено с подавлением экспрессии [11]. Отмечена четкая ассоциация гиперметилирования CpG-островка ER со многими видами опухолей человека. Введение в клетки этих опухолей копии гена *ESR1* замедляло их рост [12].

Материалы и методы

В исследование, проведенное методом «случай-контроль», включены образцы ДНК, выделенных из 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.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием наборов фирм

“Quigen” и «Ахуген» (США) в соответствии с рекомендуемыми протоколами. Таq-ДНК-полимераза, маркеры молекулярной массы – рестрицированная ДНК pUC19/Kzo9, олигонуклеотидные праймеры и эндонуклеазы рестрикции получены от фирмы «СибЭнзим», Россия.

Оптимизация и отработка условий ПЦР реакции проводилась индивидуально для каждого локуса исследуемого гена при градиентном спектре температур для подбора оптимальной температуры для каждой пары праймеров. Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбирались индивидуально для тестируемого участка с использованием программы Primer 3(v.0.4.0). Амплификационная смесь для ПЦР анализа с Таq-полимеразой содержала 60 мМ Трис-НСI (рН 8,5); 25 мМ КСI; 1,5-3,0 мМ MgСI₂; 0,1% Тритон Х-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.

Определение однонуклеотидных замен в локусах гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) с использованием специфических синтезированных по заказу олигонуклеотидных праймеров и последующим расщеплением амплификата соответствующей эндонуклеазой рестрикции для распознавания сайта замены.

Для проведения ПЦР и рестриционного анализа участка rs2046210 гена *ESR1* применяли следующие условия: 95⁰С – 3 мин, 35 циклов (95⁰С – 30 с, 60.5⁰С – 30 с, 72⁰С – 40 с), 72⁰С – 5 мин. Использованы праймеры следующей нуклеотидной последовательности: 5'-GTGGGTCAAGACCAGCATTT-3' – прямой и 5'-GCATTCAGCTTCCCAATGAT-3' – обратный. Инкубацию с рестриктазой *Sfa*NI проводили при температуре 37⁰С в течение 3 часов в рестриционной смеси, содержащей 33 мМ Трис-Ас, 100 мМ MgАс, 66 мМ КАс, 1 мМ DTT, 100мкг/мл BSA, 1 ед. фермента.

Режим амплификации для полиморфизма rs3757318 гена *ESR1* был следующим: начальная денатурация (95⁰С , 3 мин); 35 циклов амплификации: денатурация 95 ° С - 30 с; отжиг 60.5 ° С - 30 с; синтез 72 ° С - 40 с; заключительный синтез 72 ° С - 5 мин. После амплификации ПЦР-продукты подвергались гидролизу эндонуклеазой рестрикции *Bbv*12I. Инкубацию проводили при температуре 37⁰С в течение 3 часов.

Для оценки чистоты и нативности выделенной ДНК использовали гель-электрофорез в 8% полиакриламидном геле (ПААГ). При проведении электрофореза 5 мкл препарата ДНК смешивали с 1-3 мкл буфера для нанесения (0,25% бромфеноловый синий, 0.25% ксиленцианол, 40% сахара) и подвергали электрофорезу в ТАЕ буфере при 100 В в течение 1 часа. Продукты амплификации и последующей рестрикции анализировали методом электрофореза в 8% в полиакриламидном геле, (ТВЕ-буфер). Фрагменты разделяли при 40 мА в течение 3 часов и окрашивали бромистым этидием, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете. Результаты сохраняли и анализировали в цифровом формате (гель-документирующая система Biorad, USA).

Достоверность различий в распределении генотипов и частотах аллелей рассчитывали с помощью критерия Пирсона (χ^2), наблюдаемое распределение генотипов в выборках проверяли на соответствие уравнению Харди-Вайнберга (HWE). В качестве индикатора степени связи между наблюдаемыми значениями аллелей и генотипов использовали отношение шансов (odds ratio - OR), доверительный интервал (confidence interval – CI). Использованы программы Microsoft Excel и Statistica 2005.

Результаты и обсуждение

Тестирование гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) проводили с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). Данные, описывающие распределение генотипов и частоты аллелей в полиморфных сайтах rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* в казахской и русской этнических группах, приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs2046210 гена *ESR1* у больных РМЖ и здоровых лиц в казахской и русской этнических группах

<i>ESR1</i> rs2046210 казахи						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=250	n=359				
<i>C</i>	0.684	0.710	0.97	0.32	0.88	0.69 – 1.13
<i>T</i>	0.316	0.290			1.13	0.88 – 1.45
<i>C/C</i>	0.456	0.501	1.22	0.54	0.83	0.60 – 1.15
<i>C/T</i>	0.456	0.418			1.17	0.84 – 1.62
<i>T/T</i>	0.088	0.081			1.10	0.62 – 1.96
<i>ESR1</i> rs2046210 русские						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=212	n=289				
<i>C</i>	0.719	0.742	0.65	0.42	0.89	0.67 – 1.18
<i>T</i>	0.281	0.258			1.12	0.85 – 1.49
<i>C/C</i>	0.500	0.523	1.46	0.48	0.91	0.64 – 1.30
<i>C/T</i>	0.439	0.439			1.00	0.70 – 1.43
<i>T/T</i>	0.061	0.038			1.64	0.72 – 3.73

Таблица 2 – Распределение генотипов и частоты аллелей полиморфизма rs3757318 гена *ESR1* в казахской и русской этнических группах

<i>ESR1</i> rs3757318 казахи						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=366	n=374				
<i>G</i>	0.805	0.830	1.62	0.2	0.84	0.65 – 1.10
<i>A</i>	0.195	0.170			1.19	0.91 – 1.55
<i>G/G</i>	0.642	0.682	1.81	0.4	0.84	0.62 – 1.14
<i>A/G</i>	0.325	0.297			1.14	0.84 – 1.56
<i>A/A</i>	0.033	0.021			1.55	0.63 – 3.84
<i>ESR1</i> rs3757318 русские						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=254	n=293				
<i>G</i>	0.892	0.903	0.36	0.55	0.89	0.60 – 1.31
<i>A</i>	0.108	0.097			1.13	0.76 – 1.67
<i>G/G</i>	0.787	0.809	0.39	0.82	0.88	0.58 – 1.33
<i>A/G</i>	0.209	0.188			1.14	0.75 – 1.74
<i>A/A</i>	0.004	0.003			1.15	0.07 – 18.55

Как следует из полученных данных (таблицы 1, 2), ассоциации полиморфизмов rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* с РМЖ не выявлены ни в казахской, ни в русской этнических группах. Данные по распределению генотипов и частотам аллелей в группах контроля и пациентов РМЖ в казахской и русской этнических группах укладываются в равновесие Харди-Вайнберга.

Полученные результаты отличаются от данных, показанных другими исследователями. Среди населения Северо-Западного Китая была выявлена ассоциация минорных аллелей локусов rs3757318, rs3734805 и rs2046210 с риском развития РМЖ (OR = 1.30, *p* = 0.005; OR = 1.28, *p* = 0.006; OR = 1.20, *p* = 0.033, соответственно). Все три ОНП (однонуклеотидные полиморфизмы) имеют значимую ассоциацию с РМЖ в генетических моделях и анализах стратификации [13]. В исследовании, проведенном среди популяции Южной Кореи, была выявлена ассоциация полиморфизма rs2046210 с риском развития РМЖ. В исследование были включены переменные

участки rs2046210 (6q25.1), rs2981582 (FGFR2), rs889312 (MAP3K1), rs3803662 (TOX3/TNRC9), и rs4973768 (SLC4A7). Все пять ОНП ассоциированы с риском заболевания РМЖ в доминирующих, рецессивных и аддитивных моделях. Более того, полиморфизм rs2046210 был связан с подтипом опухоли ER (-) HER2 (+) и с тройным негативным подтипом рака молочной железы [14]. Соответственно, молекулярная характеристика опухолей молочной железы по исследуемым маркерам может быть использована для персонализированного подхода к лечению больных РМЖ.

В исследовании, проведенном среди китайского населения, было обнаружено влияние полиморфизма в локусе rs3757318 гена *ESR1* на риск развития РМЖ. Помимо этого, изучались еще 4 полиморфизма гена *ESR1* и полиморфизм rs9383935 гена *CCDC170*. Было показано, что риск развития РМЖ был связан с тремя ОНП, локализованными в локусах rs9383935 гена *CCDC170*, rs2228480 и rs3798758 гена *ESR1* [15]. При проведении мета-анализа для оценки степени ассоциации полиморфизма rs3757318 с раком молочной железы было использовано 62891 /65635 образцов случай/контроль. По отношению к аллели G, минорная аллель A ассоциирована с риском РМЖ при следующем показателе OR =1.21 (95% при CI=1.15 - 1.29, P<0.001), но с очевидной неоднородностью между исследованиями различных этнических групп (P=0.040) [16].

Важно отметить, что существуют значительные этнические различия в распространенности генотипов и частот аллелей среди представителей различных рас и национальностей. Использование данных о наличии ассоциации полиморфизмов с генопосредованными заболеваниями, полученных в конкретной популяции, невозможно в применении к другой в связи с тем, что межпопуляционные различия в глобальном масштабе достаточно велики. В таблице 3 приведены результаты определения частот аллелей и распределения генотипов в различных этнических группах (по данным HarMap) в сравнении с группами, изучаемыми в данном исследовании.

Таблица 3 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов гена *ESR1* в различных популяциях

rs2046210, ген <i>ESR1</i>					
Популяция	C/C	C/T	T/T	C	T
HarMap-CEU (European)	0.477	0.469	0.053	0.712	0.287
HarMap-HCB (Chinese)	0.372	0.488	0.139	0.616	0.384
HarMap-JPT (Japanese)	0.511	0.360	0.128	0.691	0.308
казахи (данное исследование)	0.501	0.418	0.081	0.710	0.290
русские (данное исследование)	0.523	0.439	0.038	0.742	0.258
rs3757318, ген <i>ESR1</i>					
Популяция	A/A	A/G	G/G	A	G
HarMap-CEU (European)	-	0.134	0.866	0.066	0.933
HarMap-HCB (Chinese)	0.069	0.511	0.418	0.325	0.674
HarMap-JPT (Japanese)	0.069	0.279	0.651	0.209	0.790
казахи (данное исследование)	0.021	0.297	0.682	0.170	0.830
русские (данное исследование)	0.003	0.188	0.809	0.097	0.903

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

Как следует из данных, приведенных в таблице, частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs2046210 гена *ESR1* в русской и казахской группе относительно близки по значениям между собой и с популяцией центральноевропейского происхождения. Что касается локуса rs3757318 гена *ESR1*, видно, что распределение частот аллелей и генотипов в казахской группе приближено к японской популяции, а русские имеют схожие частоты с группой европейского происхождения.

Таким образом, из результатов проведенного исследования следует, что полиморфизмы rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* не могут рассматриваться в качестве маркеров РМЖ в казахской и русской этнических группах РК, несмотря на наличие ассоциации с риском развития РМЖ в других мировых популяциях.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription // *Curr. Genomics*. 2006. Vol. 7(8). P. 497-508.
- [2] Miyoshi Y., Murase K., Saito M., Imamura M., Oh K. Mechanisms of estrogen receptor- α upregulation in breast cancer // *Med. Mol. Morphol.* 2011. Vol. 43(4). P. 193-196.
- [3] Colin E., Uitterlinden A., van Meurs J., Bergink A., van de Klift M., Fang Y., Arp P., Hofman A., van Leeuwen J., Pols H. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. V.88. P. 3777-3784.
- [4] Lin C., Ström A., Kong S. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2007. Vol. 9. P. 25-31.
- [5] Берштейн Л.М., Пожарский К.М., Максимова Н.А. Иммуногистохимическое изучение ароматазы, эстроген-4-гидроксилазы и синтеза жирных кислот в опухолях молочной железы у носительниц мутаций BRCA 1 // *Вопросы онкологии*. 2009. Т. 55. С. 29-32.
- [6] Ильичева Т.Н., Проняева Т.Р., Сметанников А.А. Содержание рецепторов прогестерона, глюкокортикоидов и глицерризиновой кислоты в опухолевой и нормальной ткани молочной железы человека // *Вопросы онкологии*. 1998. Т. 44, № 4. С. 390-394.
- [7] Mohammed R., Lakatua D., Haus E. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation // *Cancer*. 1986. Vol. 58 (5). P. 1076-1081.
- [8] Holland P.A., Knox W.F., Potten C.S. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 1059-1065.
- [9] Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адъювантная и паллиативная) // *Практическая онкология*. 2010. прил.11. С. 228-238.
- [10] Gruber C.J. Production and actions of estrogens // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 340-352.
- [11] Ferguson A.T., Lapidus R.G., Baulin S.B. ER gene promoter methylation // *Cancer Res.* 1995. V.55. P.2279-2283.
- [12] Issa J.P., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R. Davidson N.E., and Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon // *Nature Genet.* 1994. V.7. P.536-540.
- [13] Long Z., Na H., Tian F., Tingting G., Tianbo J., Chao C. Original Article Association of five single nucleotide polymorphisms at 6q25.1 with breast cancer risk in northwestern China // *Am J Cancer Res.* 2015. V.5. P. 2467-2475.
- [14] Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. V.20. P. 793 – 798.
- [15] Wang Y., He Y., Qin Z., Jiang Y., Jin G., Ma H., Dai J., Chen J., Hu Z., Guan X., Shen H. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population // *Breast Cancer Research.* 2014. V. 16. P. 1-9.
- [16] Hong Y., Chen X., Li J., Liu Ch., Na S., Zhu B., Gong J., Chen W. Current Evidence on the Association between rs3757318 of C6orf97 and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015. V. 15. P. 8051-8055.

REFERENCES

- [1] Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr. Genomics*. **2006**. 7(8). 497– 508.
- [2] Miyoshi Y., Murase K., Saito M., Imamura M., Oh K. Mechanisms of estrogen receptor- α upregulation in breast cancer. *Med. Mol. Morphol.* **2011**. 43(4). 193–196.
- [3] Colin E., Uitterlinden A., van Meurs J., Bergink A., van de Klift M., Fang Y., Arp P., Hofman A., van Leeuwen J., Pols H. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2003**. 88. 3777-3784.
- [4] Lin C., Ström A., Kong S. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* **2007**. 9. 25–31.
- [5] Bershtejn L.M., Pozharskij K.M., Maksimova N.A. Immunogistohimicheskoe izuchenie aromatazy, jestrogen-4-gidroksilazy i sinteza zhirnyh kislot v opuholjah molochnoj zhelezy u nositel'nic mutacij BRCA 1. *Voprosy onkologii*. **2009**. 55. 29–32 (In Russ).
- [6] Il'icheva T.N., Pronjaeva T.R., Smetannikov A.A. Soderzhanie receptorov progesterona, gljukokortikoidov i glicirrizinovoj kisloty v opuholevoj i normal'noj tkani molochnoj zhelezy cheloveka. *Voprosy onkologii*. **1998**. 44, № 4. 390–394 (In Russ).
- [7] Mohammed R., Lakatua D., Haus E. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer*. **1986**. 58 (5). 1076–1081.

- [8] Holland P.A., Knox W.F., Potten C.S. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.* **1997**. 89. 1059–1065.
- [9] Teletaeva G.M. Osnovnye principy sistemnoj terapii pri ljuminal'nom rake molochnoj zhelezy (predoperacionnaja, adjuvantnaja i palliativnaja). *Prakticheskaja onkologija*. **2010**. 11. 228–238 (In Russ).
- [10] Gruber C.J. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* **2002**. 346. 340–352.
- [11] Ferguson A.T., Lapidus R.G., Baulin S.B. ER gene promoter methylation. *Cancer Res.* **1995**. 55. 2279–2283.
- [12] Issa J.P., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R., Davidson N.E., and Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genet.* **1994**. 7. 536–540.
- [13] Long Z., Na H., Tian F., Tingting G., Tianbo J., Chao C. Original Article Association of five single nucleotide polymorphisms at 6q25.1 with breast cancer risk in northwestern China. *Am J Cancer Res.* **2015**. 5. 2467–2475.
- [14] Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2011**. 20. 793 – 798.
- [15] Wang Y., He Y., Qin Z., Jiang Y., Jin G., Ma H., Dai J., Chen J., Hu Z., Guan X., Shen H. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Research.* **2014**. 16. 1–9.
- [16] Hong Y., Chen X., Li J., Liu Ch., Na S., Zhu B., Gong J., Chen W. Current Evidence on the Association between rs3757318 of C6orf97 and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* **2015**. 15. 8051–8055.

ҚАЗАҚСТАН ТҮРҒЫНДАР АРАСЫНДА *ESR1* ГЕН ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ СҮТ БЕЗІ ІСІГІМЕН АССОЦИАЦИЯСЫН АНЫҚТАУ

Д.Д. Мукушкина, М.Ж. Шертай, Т.Н. Мирошник,
Е.Е. Аширбеков, Ш.Ж. Талаева, А.К. Хансеитова, Н.Ә. Айтхожина

¹ ҚР БҒМҒК «М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулярлық биология және биохимия институты» РМҚ, Алматы қ.;
² ҚРДСМ Онкология және радиология ҚазҒЗИ, Алматы қ.

Түйін сөздер: *ESR1*, эстрогендер, сүт безі ісігі, Қазақстан популяциялары.

Аннотация. Сүт безі ісігінің дамуы әртүрлі гендермен кодталатын рецепторлар арқылы өзіндік биологиялық әсер көрсететін эстрогендермен тікелей байланысты, сол гендердің қатарында транскрипциялық фактор *ESR1* бар. Көптеген қатерлі ісік түрлерінде *ESR1* генінің экспрессиясы бір қалыпты емес, сол себепті *ESR1* генінің анықталған фенотиптері үшін ароматаза ингибиторларды немесе селективті эстрогендік модуляторларды қолданып жеке емдеу әдістемелерді жетілдіру үшін молекулалық маркер ретінде қарастыруға болады.

Қазақ және орыс этникалық топтарының сүт безі ісігімен ауратын және бақылау топтарының арасындағы *ESR1* генінің (rs2046210 және rs3757318) аллельдер жиілігі және генотиптер таралуы бойынша салыстыру жүргізілді. Зерттелген екі этникалық топтардың кейбір дүние жүзілік басқа популяцияларда көрсетілген мәліметтерден өзгешелігі осы полиморфизмдердің сүт безі ісігінің даму қауіпімен ассоциациясы анықталмады.

Поступила 26.06.2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Математика	
<i>Мартынов Н.И., Рамазанова М.А.</i> Краевые задачи обобщенной плоской деформации линейно - упругого тела.....	5
Технические науки	
<i>Алтынбек Ш.Ч., Байконурова А.О.</i> Изучение влияния состава золотосодержащих растворов на сорбцию золота природными и синтетическими ионитами.....	17
Химия	
<i>Гылымхан Н.Т., Жумагалиева Ш.Н., Абилов Ж.А.</i> Возможности использования бентонитовых глин в медицине.....	24
<i>Мальшиев В.П., Зубрина Ю.С., Макашева А.М., Каткеева Г.Л., Кайкенов Д.А.</i> Особая роль и более общее выражение стерического фактора в вероятностной модели измельчения.....	34
<i>Хусанов А.Е., Крамалев С.О., Калдыбаева Б.М., Абильмагжанов А.З.</i> Исследование эмульгирующих свойств продуктов амидирования растительных масел.....	45
Науки о Земле	
<i>Абаканов Т., Садыкова А.Б., Ли А.Н., Степаненко Н.П.</i> Формализованная оценка сейсмopotенциала (M_{max}) земной коры Казахстана по комплексу сейсмогеофизических параметров.....	53
<i>Исламкулов К.М., Мырхалыков Ж.У.</i> Повышение прочности и износостойкости металлорежущих инструментов и литых деталей.....	61
Биология	
<i>Мукушкина Д.Д., Шертай М.Ж., Мирошник Т.Н., Аширбеков Е.Е., Талаева Ш.Ж., Хансеитова А.К., Айтхожина Н.А.</i> Выявление ассоциации полиморфизмов гена <i>ESR1</i> с риском развития рмж среди населения Казахстана.....	67
<i>Байтанаев О. А.</i> Феномен природной очаговости зоонозных инфекций: новая гипотеза.....	74
<i>Рсалиев А.С., Чудинов В.А., Амирханова Н.Т.</i> Устойчивость селекционных материалов ячменя Карабалыкской сельскохозяйственной опытной станции к сетчатой пятнистости и мучнистой росе.....	79
Медицина	
<i>Тургумбаева А. А., Рахимов К.Д., Устенова Г.О.</i> Антимикробные и другие целебные свойства сафлоры (<i>CARTHAMUS TINCTORIUS L.</i>).....	88
<i>Качиева З.С., Габдулина Г.Х.</i> Роль полиморфизмов гена <i>dkk1</i> в развитии деградации сустава у пациентов с ревматоидным артритом.....	93
Аграрные науки	
<i>Кулажанов Т.К.</i> Определение выхода мяса при национальной разделке туши баранины.....	100
Общественные науки	
<i>Абижов М. М.</i> Начало сотрудничества стран России и Китая.....	105
<i>Аюпова З.К., Кусаинов Д.У.</i> К вопросу об особенностях образования в мировой культуре.....	110
<i>Довгань А. В.</i> Смысл как детерминанта религии (на примере христианства).....	119
<i>Кишибекова Г.К., Абдулина Г.А., Жанбырбаева С.М.</i> Факторы повышения конкурентоспособности национальной экономики в условиях глобализации.....	124
<i>Кулбай Б.С.</i> Разработка адаптированной модели управления предприятием текстильной промышленности.....	135
<i>Курманов Н.А., Бактымбет С.С., Бактымбет А.С.</i> Развитие человеческого потенциала в Казахстане и в странах евразийского экономического союза.....	141
<i>Смаилова Ж.П., Таспенова Г.А., Карымсакова Ж.К.</i> Свободно плавающий валютный курс как инструмент денежно-кредитной политики.....	148
<i>Раимбердиев Т.П., Нысанбаева А.М., Носаненко Г.</i> Роль менеджмента в реформировании институтов государственного управления.....	154
<i>Рахимбекова А.Е., Курманов Н.А., Махатова А.Б., Серикбаева Э.А.</i> Развитие фармацевтической отрасли в республике Казахстан как основного рыночного элемента системы здравоохранения.....	161
<i>Татибеков Б. Л., Аман Р.Л.</i> Основные принципы сокращения неформального рынка труда и неформальной занятости на современном этапе.....	171