

Ж.Т. Исакова¹, В.Н. Купень², М.А. Юсуфова³, К.А. Айтбаев¹, Н.М. Букуев⁴**Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности**¹ НИИ молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь³ Кыргызско-Российский Славянский Университет, г. Бишкек, Кыргызская Республика⁴ Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель работы — провести оценку вклада вариантов генов семейства глутатионтрансфераз (*GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*), а также их межгенных взаимодействий в формирование предрасположенности к раку шейки матки (РШМ) у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы. Всего в исследование была включена 191 женщина кыргызской национальности, из них 95 женщин с гистологически верифицированным диагнозом рака шейки матки (РШМ), и 96 женщин — без онкопатологии в индивидуальном анамнезе. Генотипирование по полиморфным локусам проводили с использованием методов полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) и аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР). Межгенные взаимодействия оценивали с использованием программы MDR 3.0.2.

Результаты. Среди обследованных женщин делеция участка гена *GSTM1* оказалась генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — отношение шансов (ОШ)=2,02, 95% ДИ (1,28–3,20), $p=0,002$. Аналогичные результаты были получены для *GSTT1* — делеция участка гена также служила генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $p<0,0001$. Анализ варианта p.Le105Val (ген *GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что сочетанное носительство конкретных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* ассоциировано с повышенной вероятностью развития РШМ у женщин кыргызской национальности.

Ключевые слова: рак шейки матки, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, кыргызская популяция, межгенные взаимодействия

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — одна из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира [1]. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез РШМ до сих пор остаётся во многом неясным. В настоящее время доказана роль вирусов папилломы человека (ВПЧ), особенно 16 и 18 типов, в развитии РШМ [2]. Однако для развития РШМ недостаточно только иметь позитивный статус по ВПЧ высокого онкогенного риска.

К настоящему времени известно более 30 генов, предположительно связанных с генетической предрасположенностью к РШМ [3–6]. К основным провоцирующим факторам, способствующим росту заболеваемости РШМ, относят отсутствие сексуальной культуры, половая распущенность и промискуитет [7]. При провоцирующем действии факторов внешней среды, злокачественные новообразования гораздо чаще возникают у лиц, имеющих наследственную предрасположенность [8].

С использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS) уже идентифицировано множество генов-кандидатов РМШ [9–11]. Среди генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития РШМ, особое место занимают гены семейства глутатионтрансфераз *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* [12–15]. Ферменты метаболизма ксенобиотиков (ФМК), которые кодируются данными генами, составляют основу II фазы детоксикации ксенобиотиков. Они задействованы в инактивации метаболитов I фазы, катализируя их связывание с кофакторами, которые превращают их в гидрофильные формы, что облегчает выведение этих метаболитов [16].

Ген *GSTM1* (glutathione S-transferase mu 1, NCBI Gene ID — 2944), локализован на хромосоме 1, существует в трех аллелях — *GSTM1a*, *GSTM1b* и *GSTM1 null*. Последний вариант характеризуется протяженной (около 10 тыс п.н.) делецией, в результате чего белковые продукты

вообще не синтезируются. Установлено, что в большинстве групп мирового народонаселения частота нулевой аллели гена *GSTM1* может достигать 55% и выше [12]. По данным В.С. Баранова, количество людей, гомозиготных по нулевой аллели, т. е. практически лишенных одного из семейств GST, составляет 35–50% [17].

Ген *GSTP1* (glutathione S-transferase pi 1, NCBI Gene ID — 2950) локализован на хромосоме 11. Одним из наиболее изученных вариантов гена *GSTP1* является p.Ile105Val (rs1695) — замена нуклеотидов в 313-м положении гена (с.313A>G), которая приводит к замене 105-й аминокислоты изолейцин на валин. В зависимости от генотипа по гену *GSTP1* может наблюдаться почти семикратное изменение каталитической активности фермента по отношению к полициклическим ароматическим соединениям [18].

Ген *GSTT1* (glutathione S-transferase theta 1, NCBI Gene ID — 2952) картирован на хромосоме 22 [14]. Как и в случае *GSTM1*, благодаря высокой частоте распространенности обширной делеции в структурной части гена, 15–30% европеоидов оказываются гомозиготными по нулевой аллели *GSTT1*. У таких индивидуумов зарегистрирована повышенная предрасположенность к развитию различного рода неоплазий [17].

Принято считать, что данные варианты глутатионтрансфераз — *GSTM1* null, rs1696 (*GSTP1*) и *GSTT1* null, — увеличивают восприимчивость человека к различным заболеваниям, в том числе к различным нозологическим формам рака. Индивидуальные различия в этих и других компонентах человеческого генома, связанные с воздействием внешнесредовых факторов, могут видоизменять риск развития экологически обусловленных заболеваний.

Сочетанное носительство отдельных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* также может обуславливать индивидуальные особенности предрасположенности к развитию РШМ. На современном этапе борьбы с онкопатологией, когда терапия её не столь эффективна, ранняя оценка риска предрасположенности к РШМ имеет решающее значение, так как позволяет уменьшить бремя болезни путём изменения или предотвращения основных факторов риска.

Цель исследования — охарактеризовать межгенные взаимодействия и вклад вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы

В исследовании по типу «случай/контроль» приняли участие 191 женщина кыргызской национальности: 95 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом

РШМ и 96 условно здоровых женщин, которые на момент забора крови не имели онкологической патологии в анамнезе и не состояли в родстве с пациентами из основной группы. Все участники исследования подписали форму информированного согласия, план исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ Молекулярной биологии и медицины г. Бишкек Кыргызской Республики (протокол № IMBM/EC/04-13/987 от 28.09.2017 г.).

Выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в клетках эпителия цервикального канала проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с набором реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия).

ДНК выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* анализировали с использованием аллель-специфической ПЦР в реальном времени, как описано в работе Е.Г. Смирновой и соавт. [19]. Идентификацию генотипа для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) p.I105V гена *GSTP1* проводили методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) с использованием эндонуклеазы рестрикции *TaiI* (ThermoFisher, США). ПЦР-смесь готовили в объеме 25 мкл: 2,5 мкл 10x буфера, содержащего (NH₄)₂SO₄, 2,5 мкл 10x смеси dNTPs, 1,5 mM MgCl₂, по 5 пмоль прямого (5'-TATGGGAAGGACCAGCAGGA-3') и обратного (5'-CAAGCCACCTGAGGGGTAAG-3') праймеров, 0,01 ед. Taq-полимеразы и 1 мкл ДНК исследуемых образцов (10–50 нг/мкл).

Краткая характеристика исследованных вариантов генов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных вариантов генов

Ген/rs	Хромосомная локализация гена*	Аминокислотная замена/делеция (null)
<i>GSTM1</i> /rs366631	Chr.1 (NC_000001.11): 109687201 — 109694340	null
<i>GSTP1</i> /rs1695	Chr.11 (NC_000011.10): 67583289 — 67586959	p.Ile105Val (rs1695)
<i>GSTT1</i> /rs17856199	Chr.22 (NT_187633.1): 269490 — 279304	null

Примечания. * GRCh38.p13 (GCF_000001405.39).

Результаты электрофоретического разделения ампликонов или продуктов реакции рестрикции для исследуемых вариантов представлены на рис. 1.

Уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) и SCC (squamous cell carcinoma antigen — плоскоклеточный рак) в сыворотке крови определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) набором фирмы Abbott (США).

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квадрат. Уровень статистической значимости *p* при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе моделирования в пакете SPSS v.20.0. Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился путём вычисления показателя отношения шансов (ОШ) с расчётом 95% ДИ. Анализ межгенных взаимодействий проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе (англ. open-source software) ПО MDR v.3.0.2. (<http://www.multifactordimensionalityreduction.org/>).

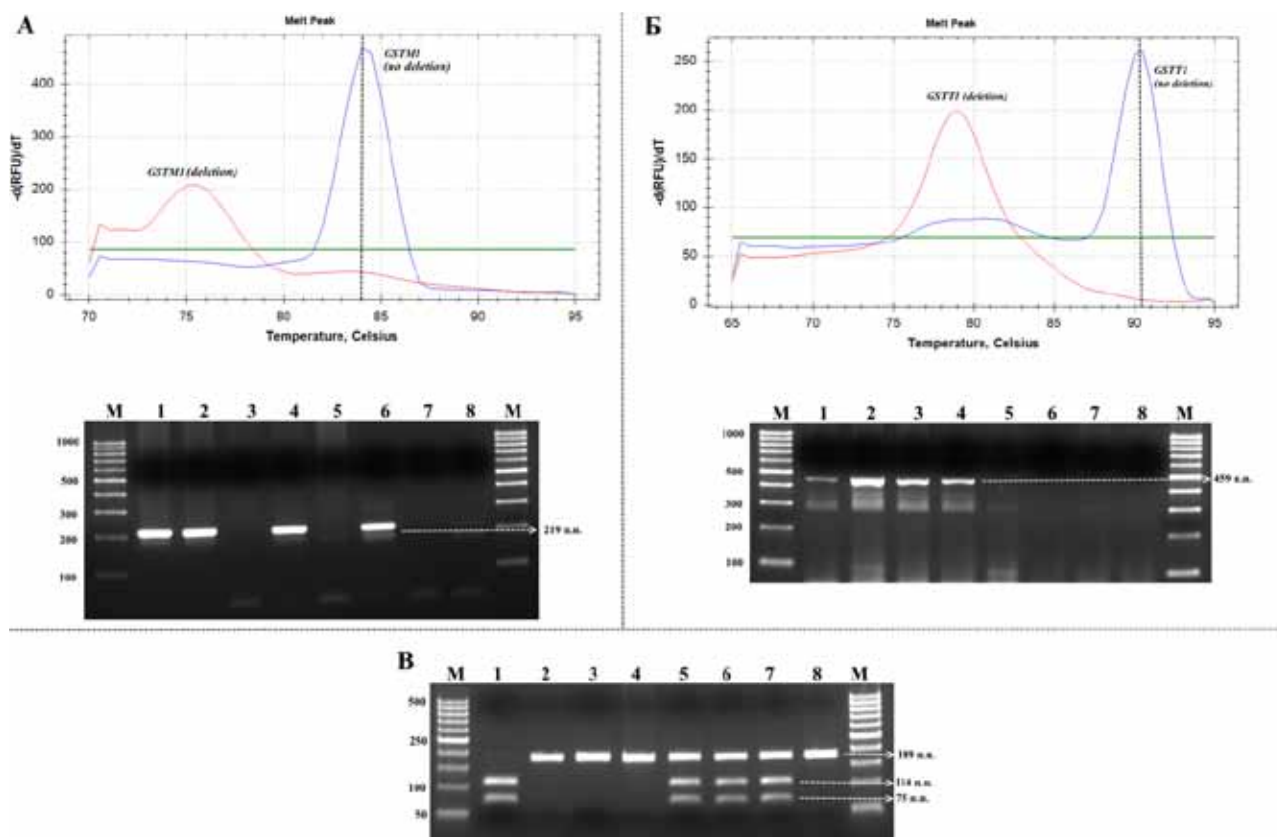


Рис. 1. Электрофореграммы и профиль плавления ампликонов. А — null (ген *GSTM1*): № № 3, 5, 7, 8 — делеция, № № 1, 2, 4, 6 — делеция отсутствует; Б — null (ген *GSTT1*): № № 5–8 — делеция, № № 1–4 — делеция отсутствует; В — ОНП p.Ile105Val (ген *GSTP1*) — № № 2–4, 8 — генотип AA, № № 5–7 — AG, № 1 — GG; М — маркер молекулярного веса (Jena Bioscience M-214 и M-213)

Таблица 2. Результаты генотипирования по исследуемым полиморфизмам генов глутатионтрансфераз в группе больных с РШМ (95 чел.) и практически здоровых женщин кыргызской национальности (96 чел.)

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллель	Больные РМЖ, % (n)	Группа сравнения, % (n)	p	ОШ (95% ДИ)
null (<i>GSTM1</i>)	deletion	34,7% (33)	20,8% (20)	0,002	2,02 (1,28–3,20)
	no deletion	65,3% (62)	79,2% (76)		0,49 (0,31–0,78)
p.Ile105Val (<i>GSTP1</i>)	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,591	0,75 (0,41–1,35)
	Ile/Val	32,6% (31)	28,1% (27)		1,24 (0,67–2,30)
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42–5,68)
	0,342	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,75 (0,41–1,35)
		Ile/Val //Val/Val	38,9% (37)	32,3% (31)	1,34 (0,74–2,42)
		Ile/Ile //Ile/Val	93,7% (89)	95,8% (92)	0,64 (0,18–2,36)
		Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)	1,55 (0,42–5,68)
		Аллель Ile	77,4%	81,8%	0,290
Аллель Val	22,6%	18,2%	1,31 (0,80–2,16)		
null (<i>GSTT1</i>)	deletion	56,8% (54)	30,2% (29)	<0,001	3,04 (2,00–4,64)
	no deletion	43,2% (41)	69,8% (67)		0,33 (0,22–0,50)

Результаты

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по вариантам генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* у женщин с РШМ и в группе сравнения. Нами изучено распределение аллелей генов *GSTM1* (null), *GSTP1* (p.Ile105Val), *GSTT1* (null) у женщин с РШМ и в группе сравнения (табл. 2).

Анализ нулевого варианта гена *GSTM1* выявил статистически значимые различия в рас-

пределении частот аллелей между пациентами с РШМ и женщинами из группы сравнения ($\chi^2=9,21$, $p=0,002$). Таким образом, у женщин кыргызской национальности делеция участка гена *GSTM1* является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ (ОШ=2,02, 95% ДИ 1,28–3,20), $p=0,002$).

Аналогичные результаты были получены для нулевого варианта гена *GSTT1* — у женщин кыргызской национальности делеция

участка гена *GSTT1* служила генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $\chi^2=27,57$, $p<0,0001$, тогда как отсутствие протяженной делеции в данном гене, напротив, было ассоциировано с протективным эффектом.

Анализ полиморфизма p.Ile105Val (*GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения ($p>0,05$).

Межгенные взаимодействия вариантов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 при раке шейки матки. При оценке сочетанного носительства вариантов генов *GSTM1* (null), *GSTP1* (p.Ile105Val) и *GSTT1* (null) были выявлены статистически значимые ассоциации совокупности генотипов с повышенной вероятностью развития РШМ. Наиболее значимые парные

комбинации, ассоциированные с РШМ, представлены на рис. 2.

Среди парных комбинаций, ассоциированных с повышенной вероятностью развития РМЖ, преобладали те, которые включали делеционные варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*. Таким образом, у женщин, одновременно имеющих генотипы null (*GSTM1*) и null (*GSTT1*), вероятность развития РШМ возрастала не менее чем в 4,0 раза.

С использованием программы MDR 3.0.2 проведено моделирование межгенных взаимодействий вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, отражающее вклад полиморфизма каждого гена в вероятность развития РШМ (выраженный в процентах) (рис. 3).

Как видно на радиальной диаграмме (рис. 3), среди трех исследованных полиморфизмов, наибольший вклад в увеличение вероятности возникновения РШМ вносит делеционный вариант гена *GSTT1*. Показатель энтропии для данного полиморфизма составил 5,27%.

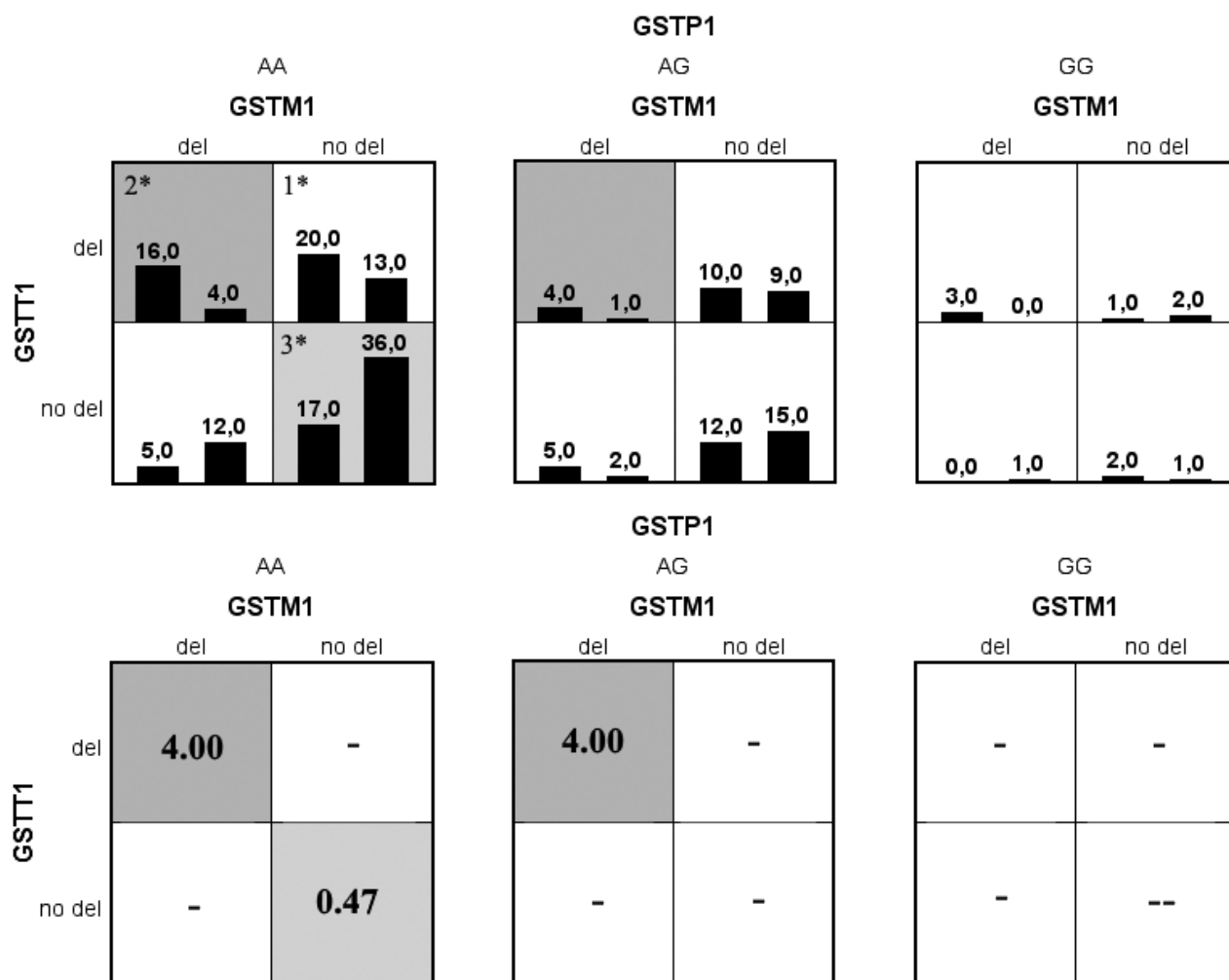


Рис. 2. Комбинации генотипов в рамках моделирования эффекта межгенных взаимодействий для вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* (показаны рассчитанные значения ОШ).

1* (белый цвет) — различия между частотой встречаемости генотипа в основной группе и группе сравнения статистически незначимы;
 2* (темно-серый цвет) — сочетание генотипов, связанное с высокой вероятностью развития РШМ (риск-ассоциированный эффект);
 3* (светло-серый цвет) — сочетание генотипов, связанное с высоким риском развития РШМ (протективный эффект)

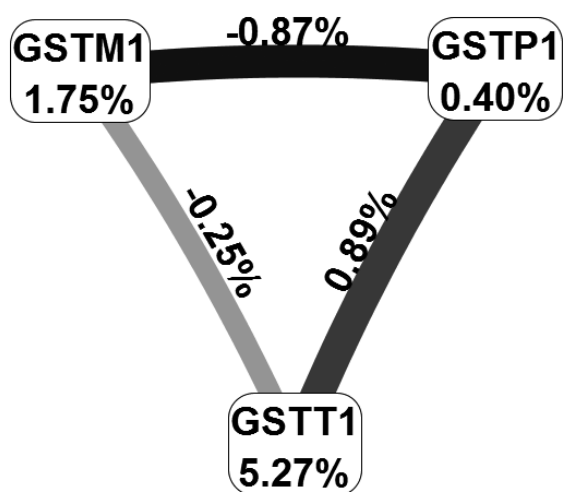


Рис. 3. Графическое изображение результатов анализа взаимодействий между вариантами генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* у женщин кыргызской национальности при наличии РШМ

Также с использованием программы MDR v.3.0.2 нами была построена модель, отражающая характер взаимодействия анализируемых в рамках данной работы вариантов генов при РШМ, связанный, в свою очередь, с хромосомной локализацией полиморфизма (рис. 4).

В результате моделирования было выделено 2 кластера: 1. null (ген *GSTM1*); 2. p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*).

Полученные данные позволяют заключить, что в отношении вариантов — p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*), — наблюдаются взаимодействия выраженного синергичного характера (линии темно-серого цвета). Однако межгенные связи, характеризующиеся их длиной, для данных вариантов выражены относительно слабо.

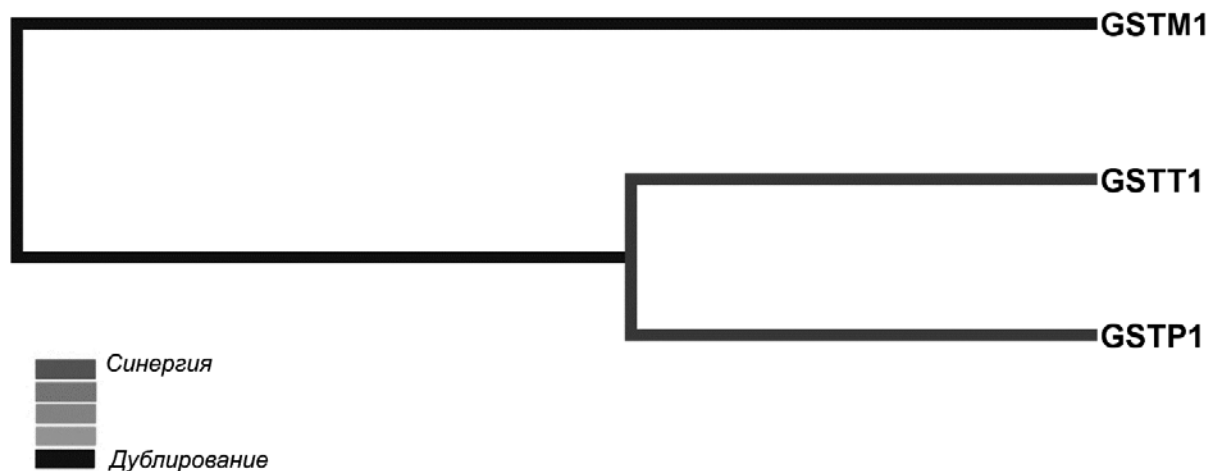


Рис. 4. Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми вариантами null (ген *GSTM1*), p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*) для пациентов с РШМ

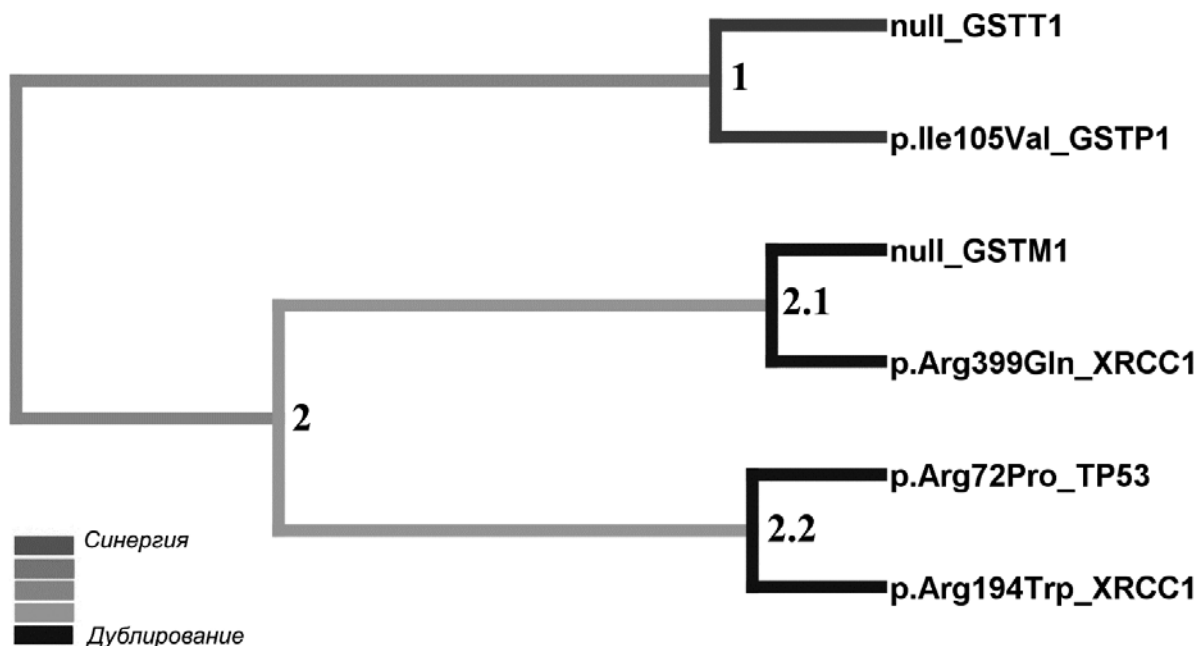


Рис. 5. Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми вариантами генов семейства глутатионтрансфераз и генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла; 1 и 2 — номера кластеров

Связь полиморфизма генов семейства глутатионтрансфераз с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. В данном исследовании проведено сравнение подгрупп в выборке пациентов с РШМ по клинико-морфологическим характеристикам опухоли в зависимости от статуса вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1*. Анализ проводился по таким параметрам, как наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов или рецидивов (M), форма роста опухоли, размер опухоли, SCC, РЭА, ВПЧ16 или ВПЧ18, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Межгенные взаимодействия вариантов генов семейства глутатионтрансфераз, репарации ДНК и контроля клеточного цикла при раке шейки матки. Дополнительно нами был проведён анализ, направленный на оценку модификации вероятности развития РШМ при носительстве делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*, а также полиморфизма p.Ile105Val гена *GSTP1* в зависимости от генотипа по p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), p.Arg194Trp (ген *XRCC1*), p.Arg72Pro (ген *TP53*), определённого ранее и представленного в работе Ж.Т. Исаковой и соавт. [20].

С использованием MDR-анализа была построена модель, отражающая характер взаимодействия вариантов данных генов при РШМ (рис. 5).

Полученные данные позволяют сделать следующие заключения: в отношении пары вариантов null (ген *GSTT1*) и p.Ile105Val (ген *GSTP1*) наблюдается ярко выраженный синергичный эффект — суммарный риск-ассоциированный эффект данных вариантов превосходит их вклад при независимом влиянии; в отношении других вариантов эффекты взаимодействия имеют среднюю силу и колеблются от слабого дублирующего эффекта в отношении, например, пары null (ген *GSTM1*) и p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), до почти нейтрального эффекта (отсутствие эффекта эпистаза) на уровне целых кластеров.

Обсуждение

В зависимости от этногеографической принадлежности исследуемых выборок, полученные результаты об оценке вклада полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* в увеличение риска развития РШМ значительно варьируют.

Связь делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* с увеличением риска развития РШМ является спорным вопросом. Результаты исследований, проведённых в различных этнических регионах мира, таких как Индия [21], Италия [22] и Казахстан [23], подтвердили

роль делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* как факторов риска РШМ. В то же время, результаты исследований, проведённых в Таиланде [24], Турции [25] и Сербии [26], не подтвердили роль вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в патогенезе РМШ. В исследовании, проведённом в Колумбии [27], был проведён анализ, направленный на оценку связи делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Однако роль данных вариантов оказалась существенно ниже, чем для таких факторов, как инфицирование высокоонкогенными типами ВПЧ, наличие мутаций или риск-ассоциированных полиморфизмов в некоторых генах метаболизма ксенобиотиков, например, *CYP2E1*. Результаты недавнего исследования, проведённого в Таиланде, также свидетельствуют о том, что делеция гена *GSTM1* (в том числе — гетерозиготный вариант) не является фактором риска развития РШМ [24].

На сегодняшний день в научной литературе опубликованы результаты восьми метаанализов, касающихся вклада делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в увеличение риска развития РШМ [28–34]. Результаты данных метаанализов подтверждают наличие существенной связи между генотипом *GSTM1* null и повышенным риском развития РШМ. В то же время, связь нулевого генотипа *GSTT1* с повышенным риском РШМ была показана лишь в одном метаанализе из семи [29]. Несовпадение между опубликованными результатами может быть объяснено, главным образом, разной частотой данных вариантов в различных популяциях. Так, частота делеции гена *GSTM1* может варьировать от 26,0% у африканцев и до 53,1% — у европеоидов [24].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами проведённых метаанализов, однако имеются и региональные особенности. В частности, оба делеционных варианта в генах *GSTM1* и *GSTT1* оказались вовлечёнными в увеличение вероятности развития РМЖ.

Заключение

Проведённый анализ частоты распространения генотипов и аллелей для вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* позволил определить их вклад в увеличение вероятности возникновения РШМ среди женщин кыргызской национальности. Показано, что делеция участка гена *GSTM1* является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РМЖ — ОШ=2,02, 95% ДИ (1,28–3,20), $p=0,002$. Аналогичные результаты были получены и для делеции в гене *GSTT1* — делеция

участка гена *GSTT1* у женщин кыргызской национальности также оказалась генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $p < 0,0001$. В то же время анализ варианта p.Le105Val (ген *GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения ($p > 0,05$).

Для клинико-морфологических характеристик в зависимости от статуса вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Выявление группы лиц с повышенным риском развития РШМ на основе молекулярно-генетического анализа вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* будет способствовать своевременному проведению комплекса профилактических мероприятий, направленных на раннее обнаружение РШМ как в семьях с отягощённым онкологическим анамнезом, так и в общей популяции.

Вклад авторов:

Исакова Ж.Т. — концепция и дизайн исследования;

Букуев Н.М., Юсуфова М. А. — сбор клинического материала;

Исакова Ж.Т., Кипень В.Н. — генетические исследования;

Кипень В.Н., Исакова Ж.Т. — анализ полученных данных;

Кипень В.Н., Исакова Ж.Т. — написание текста рукописи;

Айтбаев К.А. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом департамента науки Министерства образования и науки Кыргызской Республики. № госрегистрации 0007352 от 18 января 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO, 2015. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp> (access date: 01.07.2022).
2. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? // *J Pathol*. 2014;234(4):431–435. doi:10.1002/path.4424
3. Bruni L, Albero G, Serrano B et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (access date: 01.07.2022).

4. Kim JW, Roh JW, Park NH et al. Polymorphism of TP53 codon 72 and the risk of cervical cancer among Korean women // *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):55–58. doi:10.1067/mob.2001.108329
5. Martínez-Nava GA, Fernández-Niño JA, Madrid-Marina V, Torres-Poveda K. Cervical Cancer Genetic Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analyses of Recent Evidence // *Plos one*. 2016;11(7):e0157344. doi:10.1371/journal.pone.0157344
6. Roszak A, Lianeri M, Jagodzinski PP. Involvement of the XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism in the development of cervical carcinoma // *Int J Biol Markers*. 2011;26(4):216–220. doi:10.5301/JBM.2011.8581
7. Jiang Y, Hu SY, Hernandez Donoso L et al. A Systematic Literature Review on Risk Factors for Cervical Cancer in Chinese Population // *Value Health*. 2014;17(7):733–734. doi:10.1016/j.jval.2014.08.098
8. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. 2011;47(12):1573–1585 [Puzyrev VP, Kucher AN. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases // *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(12):1395–1405 (In Russ.)].
9. Brown MA, Leo PJ. Genetic susceptibility to cervical neoplasia // *Papillomavirus Res*. 2019;7:132–134. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.002
10. Chen D, Juko-Pecirep I, Hammer J et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer // *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):624–633. doi:10.1093/jnci/djt051
11. Leo PJ, Madeleine MM, Wang S et al. Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia-A genome-wide association study // *PLoS Genet*. 2017;13(8):e1007257. doi:10.1371/journal.pgen.1006866
12. Афанасьева И.С., Спицын В.А. Наследственный полиморфизм глутатион-S-трансферазы печени человека в норме и при алкогольном гепатите // *Генетика*. 1990;26:1309–1315 [Afanasyeva IS, Spitsyn VA. Glutathione S-transferase hereditary polymorphism in normal and alcoholic hepatitis liver // *Russian Journal of Genetics*. 1993;14:1479–1481 (In Russ.)].
13. Phuthong S, Settheetham-Ishida W, Natphopsuk S, Ishida T. Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):381–385. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.381
14. Settheetham-Ishida W, Yuenyao P, Kularbkaew C et al. Glutathione S-Transferase (GSTM1 and GSTT1) polymorphisms in cervical cancer in Northeastern Thailand // *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2009;10:365–368.
15. Sun P, Song WQ. GSTM1 null genotype and susceptibility to cervical cancer in the Chinese population: An updated meta-analysis // *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):712–715. doi:10.4103/0973-1482.154004
16. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S et al. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility — a review // *Gene*. 1995;159:113–121. doi:10.1016/0378-1119(94)00448-2
17. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial

- diseases // Hum. Genet. 1996;97:516–520. doi:10.1007/bf02267078
18. Ryberg D, Skaug V, Hewer A et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk // *Carcinogenesis*. 1997;18:1285–1289. doi:10.1093/carcin/18.7.1285
 19. Смирнова Е.Г., Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Мохорт А.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз при раке почки // *Молекулярная и прикладная генетика*. 2017;23:75–82 [Smirnova EG, Kipen VN, Melnov SB, Mokhort AA. Glutathion-S-transferase gene polymorphism in renal cancer // *Molecular and Applied Genetics*. 2017;23:75–82 (In Russ.)].
 20. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Букуев Н.М. и др. Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с наличием ВПЧ 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров в крови у женщин с раком шейки матки // *Медицинская генетика*. 2019;7:26–33 [Isakova ZhT, Kipen VN, Bukuev NM et al. Association between polymorphisms in tp53 and xrcc1 genes and the high-risk HPV and tumor markers in women with cervical cancer // *Medical genetics*. 2019;7:26–33 (In Russ.)]. doi:10.25557/2073-7998.2019.07.26-33
 21. Joseph T, Chacko P, Wesley R et al. Germline genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian cervical cancer: Associations with tumor progression, age and human papillomavirus infection // *Gynecologic Oncology*. 2006;101(3):411–417. doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.033
 22. Palma S, Novelli F, Padua L et al. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1101–1109. doi:10.1007/s00432-009-0757-3
 23. Djansugurova LB, Perfilyeva AV, Zhunusova GS et al. The determination of genetic markers of age-related cancer pathologies in populations from Kazakhstan // *Frontiers in Genetics*. 2013;4:70. doi:10.3389/fgene.2013.00070
 24. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Settheetham D, Ishida T. Lack of participation of the GSTM1 polymorphism in cervical cancer development in Northeast Thailand // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(5):1935–1937. doi:10.7314/apjcp.2015.16.5.1935
 25. Kiran B, Karkucak M, Ozan H et al. GST (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer // *J Gynecol Oncol*. 2010;21(3):169–173. doi:10.3802/jgo.2010.21.3.169
 26. Stosic I, Grujicic D, Arsenijevic S et al. Glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms and risk of uterine cervical lesions in women from central Serbia // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(7):3201–3205. doi:10.7314/apjcp.2014.15.7.3201
 27. Sierra-Torres CH, Arboleda-Moreno YY, Orejuela-Aristizabal L. Exposure to wood smoke, HPV infection and genetic susceptibility for cervical neoplasia among women in Colombia // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2006;47(7):553–561. doi:10.1002/em.20228
 28. Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF, Sergeantanis TN. GSTM1 polymorphism, GSTT1 polymorphism, and cervical cancer risk: A meta-analysis // *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1576–1580. doi:10.1111/IGC.0b013e3181ca1dfc
 29. Gao LB, Pan XM, Li LJ et al. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to risk of cervical neoplasia: An evidence-based meta-analysis // *PLoS One*. 2011;6(5):e20157. doi:10.1371/journal.pone.0020157
 30. Liu Y, Xu LZ. Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer // *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:480–484. doi:10.1016/S1995-7645(12)60083-2
 31. Sui Y, Han W, Yang Z et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 null polymorphisms with the development of cervical lesions: A meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159:443–448. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.012
 32. Wang D, Wang B, Zhai JX et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and cervical cancer risk: A meta-analysis // *Neoplasma*. 2011;58:352–359. doi:10.4149/neo_2011_04_352
 33. Zhang ZY, Jin XY, Wu R et al. Meta-analysis of the association between GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and cervical cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:815–819. doi:10.7314/apjcp.2012.13.3.815
 34. Zhen S, Hu CM, Bian LH. Glutathione S-transferase polymorphism interactions with smoking status and HPV infection in cervical cancer risk: An evidence-based meta-analysis // *PLoS One*. 2013;8(12):e83497. doi:10.1371/journal.pone.0083497

Поступила в редакцию 05.06.2022 г.
Получена после доработки 09.08.2022 г.

Zh.T. Isakova¹, V.N. Kipen², M.A. Usufova³,
K.A. Aytbaev¹, N.M. Bukuev⁴

Contribution of the GSTM1, GSTP1 and GSTT1 genes polymorphisms from glutathione transferases family to formation of predisposition for cervical cancer in women of Kyrgyz nationality

¹ Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Institute of Genetics and Cytology of the NAS of Belarus, Minsk, Belarus

³ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁴ National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. Assessment of the contribution of polymorphic loci for genes from glutathione transferases family (*GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* genes) and their intergenic interactions to the formation of predisposition to cervical cancer (CC) in women of Kyrgyz nationality.

Materials and methods. The study included 191 women of the Kyrgyz ethnic group. Among them there were 95 women with the morphologically verified diagnosis of cervical cancer (CC), and 96 women without oncological diseases in their medical history. Genotyping of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed using PCR-RFLP for rs1695 *GSTP1* gene. Deletion polymorphisms in *GSTT1* and *GSTM1* genes were determined using allele-specific real-time PCR.

Results. Deletion of the *GSTM1* gene region was a genetic marker associated with an increased likelihood of developing CC (odds ratio (OR)=2.02, 95% CI 1.28–3.20, p=0.002) among the examined women from Kyrgyzstan. Similar results were obtained for *GSTT1* gene — the deletion of the *GSTT1* gene region was also a genetic marker associated with an increased

likelihood of developing CC (OR=3.04, 95% CI 2.00–4.64, $p<0.0001$). Analysis of the polymorphic variant p.Ile105Val (*GSTP1* gene) did not reveal statistically significant differences in the frequency of genotypes or alleles distribution between cervical cancer patients and women from the comparison group ($p>0.05$).

Conclusions. The results of the present study confirm the association of combined carrier state of particular variants of *GSTM1* and *GSTT1* genes and higher likelihood of CC development in Kyrgyz women.

Key words: cervical cancer, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, Kyrgyz population, intergenic interactions

Сведения об авторах

Исакова Жайнагул Толоновна, д-р мед. наук, профессор, и. о. директора НИИ Молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо 3, jainagul@mail.ru

Кипень Вячеслав Николаевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаб. генетической и клеточной инженерии, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая 27, slavakipen@rambler.ru

Юсуфова Молтур Анваровна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызского Российского Славянского Университета, 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская 44, moltur.92@mail.ru

Айтбаев Кубаныч Авенович, д-р мед. наук, профессор, зав. лаб. иммунологии и патофизиологии НИИ Молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо 3, kaitbaev@yahoo.com

Букуев Нурбек Медетбекович, канд. мед. наук, врач Национального центра онкологии и гематологии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики. 720064, г. Бишкек, Исы Ахунбаева, 92, nur2med@mail.ru

Zhainagul Tolonovna Isakova, MD, PhD, DSc, Prof., Interim Director of the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 3 Togolok-Moldo Str., Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic, jainagul@mail.ru

Vyacheslav Nikolaevich Kipen, PhD, Leading Researcher of Gene and Cell Engineering Laboratory, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, 27 Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Republic of Belarus, slavakipen@rambler.ru

Moltur Anvarovna Yusufova, PhD student of the Department of Oncology and Radiation Therapy at Kyrgyz-Russian Slavic University, 44 Kievskaya st., Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic, moltur.92@mail.ru

Kubanych Avenovich Aytbaev, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Laboratory of Immunology and Pathophysiology at the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 3 Togolok-Moldo Street, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic, kaitbaev@yahoo.com

Nurbek Medetbekovich Bukuev, MD, PhD, National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 720064, 92 Isy Akhunbayeva str., Bishkek, 720064, Kyrgyz Republic, nur2med@mail.ru