

- termine major antigenic change during influenza virus evolution. *Science*. 2013, 342 (6161): 976-979.
14. Lee M-S., Chen J. S-E. Predicting antigenic variants of influenza A/H3N2 viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, 10 (8): 1385-1390.
 15. Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC Centers, USA. <http://www.cdc.gov/mmwr>.
 16. Review of the 2012–2013 winter influenza season, northern hemisphere. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2013, 88 (22): 225-232.
 17. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W. et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990, 175 (1): 59-68.
 18. Smith D.J., Lapedes A.S., de Jong J.C. et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004, 305 (5682): 371-376.
 19. Wang Q., Tian X., Chen X., Ma J. Structural basis for receptor specificity of influenza B virus hemagglutinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007, 104 (43): 16874-16879.
 20. WHO Influenza Centre, London. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 (2014-15) (2015-16) northern hemisphere influenza season. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/ (2014_15), (2015_16).
 21. WHO Influenza Centre, London. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23rd –25th February 2015.
 22. WHO Influenza Centre, St Petersburg, Russia. Digest of Influenza Surveillance in Russia, Seasons 2009–2013. <http://www.influenza.spb.ru/files/rii-digest-2013.pdf>.
 23. WHO. Summary of neuraminidase amino acid substitutions associated with reduced inhibition by neuraminidase inhibitors. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/avwg2014_nai_substitution_table.pdf.

Поступила 23.02.16

Контактная информация: Яцышина С.Б., к.б.н.,
111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, р.т. (495)672-11-58

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*М.Х.Альева¹, С.Я.Зверев^{1,2}, И.В.Фельдблюм¹,
Е.Ю.Носкова², А.О.Канина³, Н.И.Маркович⁴*

АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ АПОПТОЗА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹Пермский государственный медицинский университет; ²Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; ³Пермский краевой онкологический диспансер; ⁴ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

Цель. Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) на риск развития колоректального рака (КРР) у жителей Пермского края. **Материалы и методы.** Группу случай составили 198 пациентов с гистологически верифицированным КРР, контрольную группу — 205 человек, у которых КРР исключен по результатам колоноскопии. Генотипирование ДНК, полученной из лейкоцитов венозной крови исследуемых, проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией результатов. **Результаты.** Выявлены значительные межпопуляционные различия частоты встречаемости аллелей rs1042522, rs3088440, rs2279744 в российской популяции по сравнению с восточноазиатской и европейской ($p < 0,0001$). Установлена ассоциация гетерозиготного (G/T) генотипа rs2279744 с более низким риском развития КРР независимо от пола и возраста (отношение шансов=0,51, 95% доверительный интервал=0,26 — 0,97). Не определены статистически достоверные связи между развитием КРР и другими полиморфизмами. **Заключение.** Впервые изучена связь полиморфизмов генов системы апоптоза с риском

развития КРР среди российской популяции. Полученные данные свидетельствуют о вероятном снижении риска развития КРР при носительстве гетерозиготного генотипа полиморфизма rs2279744.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 72—80

Ключевые слова: рак толстой кишки, SNPs, апоптоз, TP53, CDKN2A, MDM2

*M. Kh. Alyeva¹, S. Ya. Zverev^{1,2}, I. V. Feldblyum¹,
E. Yu. Noskova², A. O. Kanina³, N. I. Markovich⁴*

ASSOCIATION OF CERTAIN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM GENES OF APOPTOSIS SYSTEM WITH A RISK OF DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER IN RUSSIAN POPULATION

¹Perm State Medical University; ²Perm Regional Centre for Prophylaxis and Control of AIDS and Infectious Diseases; ³Perm Regional Oncologic Dispensary; ⁴Federal Scientific Centre of Medical-Prophylaxis Technologies of Population Health Risk Management, Perm, Russia

Aim. Study the effect of single nucleotide polymorphism genes TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) and MDM2 (rs2279744) on the risk of development of colorectal cancer (CRC) in population of Perm Region. *Materials and methods.* Case group consisted of 198 patients with histologically verified CRC, control group — 205 individuals with CRC excluded by results of colonoscopy. DNA genotyping, obtained from leukocytes of venous blood of the studied individuals, was carried out by PCR with electrophoretic detection of results. *Results.* Significant inter-population differences of frequency of occurrence of alleles rs1042522, rs3088440, rs2279744 in Russian population compared with East-Asian and European were detected ($p < 0.0001$). Association of heterozygote (G/T) genotype rs2279744 with a lower risk of development of CRC regardless of sex and age (OR=0.51, 95% CI=0.26 — 0.97) was established. Statistically significant relations between development of CRC and other polymorphisms were not determined. *Conclusion.* Relations of gene polymorphism of apoptosis system with risk of development of CRC in Russian population was studied for the first time. The data obtained give evidence on the probable reduction of risk of development of CRC with carriage of heterozygote genotype of polymorphism rs2279744

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 72—80

Key words: colon cancer, SNPs, apoptosis, TP53, CDKN2A, MDM2

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) вследствие высокой распространенности, заболеваемости и неэффективной профилактики продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем.

Одной из ведущих нозологических форм среди онкологических заболеваний в экономически развитых странах как по уровню заболеваемости, так и по уровню смертности на современном этапе является колоректальный рак (КРР). Риск развития КРР в равной степени относится к мужчинам и женщинам, увеличиваясь в каждую последующую декаду жизни и достигая наибольшего уровня в возрастных группах старше 60 лет. Заболеваемость КРР на территории России характеризуется неуклонной умеренной тенденцией к росту [3].

По данным многочисленных исследований на риск развития КРР оказывают влияние много факторов, которые условно можно разделить на 2 типа: корригируемые и некорригируемые (генотипические).

Предполагается, что первопричиной злокачественного роста являются именно генетические аномалии, приводящие к нарушению управления про-

цессом деления клеток. В норме количество клеток регулируется посредством точной балансировки двух противоположных процессов — клеточного деления и клеточной элиминации. Характерной чертой почти всех опухолей является прибавление клеточной массы, опережающее клеточную гибель либо за счет активации процессов пролиферации, либо вследствие угнетения процессов программируемой клеточной гибели (апоптоза), а чаще всего за счет сочетанного нарушения обоих этих процессов [2].

Прогресс молекулярных технологий, получивших стремительное развитие с конца XX века, позволяет выявлять различные молекулярные нарушения в опухолях. Среди различных генетических аномалий, оказывающих возможное влияние на риск возникновения злокачественных новообразований, важную роль могут играть однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs, single nucleotide polymorphisms). Они представляют собой единичные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК, происходящие с частотой приблизительно 1 на 1000 пар оснований. Практический интерес к SNPs определяется тем, что наличие такой замены может вызвать изменение структуры или функции кодируемого определенным геном белка, в том числе стабильности связывания с субстратом и промежуточными метаболитами, посттрансляционными модификациями.

К настоящему моменту опубликованы исследования о более 3600 вариантах полиморфизмов в 1378 независимых генах, большинство из которых не связаны с риском развития КРР. Однако наиболее полный мета-анализ последних лет выявил ассоциации разной степени (от умеренной до сильной) между 62 вариантами SNPs и риском развития КРР [7].

Индивидуальный риск развития КРР может быть связан с полиморфизмами следующих генов, контролирующих апоптоз: TP53, гена ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN 2A) и MDM2. Наиболее изученными являются полиморфизмы генов P53 rs1042522 (27 исследований) и MDM2 rs2279744 (7 исследований), по остальным SNPs имеются единичные исследования. Изучение ассоциации полиморфизмов генов системы апоптоза с риском развития КРР в российской популяции ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния полиморфизмов генов системы апоптоза Pro72Arg (rs1042522) и Pro47Ser (rs1800371) гена TP53, IVS1+9477G>T (rs3731217) и C580T (rs3088440) гена ингибитора циклин-зависимой киназы 2A и T410G (rs2279744) убиквитинового лигазы гена MDM2 на риск развития КРР у жителей Пермского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение факторов риска развития КРР, ассоциированных с полиморфизмами генов системы апоптоза, проводили в эпидемиологическом аналитическом выборочном исследовании случай-контроль. Исследуемая выборка репрезентативна [1]. Группу случай составили 198 пациентов с КРР, проживающих в Пермском крае (79 пациентов с раком ободочной кишки, 119 — раком прямой кишки), находившихся на хирургическом лечении по поводу данной патологии в колопроктологическом отделении многопрофильного стационара Перми. Основным критерием включения в группу случай явилось гистологическое подтверждение аденокарциномы прямой или ободочной кишки. Контрольную группу составили 205 здоровых лиц, проживающих на территории Пермского края, не состоящих в родстве с больными исследуемой группы, у которых КРР был исключен по результатам проведения колоноскопии. Критерием невключения явилось наличие в анамнезе в течение жизни

злокачественных новообразований любой локализации. Изучаемые группы были однородны по полу, возрасту, этнической принадлежности и территории проживания ($p > 0,05$). У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Для определения аллельного состояния изучаемых полиморфизмов генов системы апоптоза использовали ДНК, полученную из лейкоцитов цельной венозной крови пациентов, включенных в исследование. Выделение ДНК проводили с применением реагента «ДНК-Экспресс-Кровь» производства ООО «НПФ Литех» (Москва). Генотипирование ДНК проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов и использованием наборов серии «SNP-экспресс» (ООО «НПФ Литех», Москва): мутация 1 белка p53 — каталожный номер 01338; мутация 2 белка p53 — каталожный номер 01341; мутация 1 CDKN2A — каталожный номер 01339; мутация 2 CDKN2A — каталожный номер 01340; мутация убиквитиновой лигазы MDM2 — каталожный номер 01344.

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизмов генов среди популяции Пермского края и других популяций проведен на основании данных проекта «1000 Genomes» (www.1000genomes.org).

Оценка влияния исследуемых полиморфизмов на риск развития КРР выполнена с помощью программы SNPStats (www.bioinfo.iconcologia.net). Расчет показателей отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) для групп и подгрупп проводился по всем пяти моделям наследственности (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Наиболее значимой моделью считалась та, которая имела наименьшее значение информационного критерия Акаике (AIC). Соответствие равновесию Харди-Вайнбергера определялось при помощи критерия χ^2 для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов. Различия считали статистически значимыми при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов среди здоровых лиц российской популяции (Пермский край) и лиц других наиболее географически близких популяций (восточноазиатской, европейской) показал, что межпопуляционные различия для полиморфизмов rs1800371 и rs3731217 статистически не значимы ($p > 0,05$). Однако наблюдалась значительная генетическая дифференциация по другим полиморфизмам генов. Частота встречаемости аллеля G полиморфизма rs1042522 в российской, восточноазиатской и европейской популяциях составила соответственно 0,70; 0,29; 0,41 ($p < 0,0001$); аллеля A полиморфизма rs3088440 — 0,94; 0,13; 0,08 ($p < 0,0001$); аллеля G полиморфизма rs2279744 — 0,83; 0,54; 0,36 ($p < 0,0001$).

Распределение частот генотипов в исследуемых группах достоверно не отличалось от распределения по закону Харди-Вайнбергера. Результаты взаимосвязи аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития КРР представлены в табл. 1. Наиболее значимой моделью наследования для четырех исследуемых SNPs (rs1042522, rs3731217, rs3088440, rs2279744) явилась сверхдоминантная модель, для которой значение AIC было наименьшим. Для полиморфизма rs1800371 применима только кодминантная модель ввиду отсутствия встречаемости в анализируемой популяции гомозиготного генотипа T/T. Анализ ассоциации полиморфизмов генов показал статистически достоверную связь гетерозиготного (G/T) генотипа MDM2 (rs2279744) с более

Таблица 1. Связь аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития КРР

Модель наследования	Генотип	Группа случай, абс. (%)	Группа контроль, абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
rs1800371 гена TP53, n=403						
Кодоминантная	C/C	198 (100)	202 (98.5)	1	0.04	558.5
	C/T	0	3 (1.5)	—		
rs1042522 гена TP53, n=399						
Сверхдоминантная	G/G-C/C	109 (55)	125 (62.2)	1	0.15	555.0
	C/G	89 (45)	76 (37.8)	1.34 (0.88—2.04)		
rs3731217 гена CDKN2A, n=396						
Сверхдоминантная	G/G-T/T	163 (83.6)	164 (81.6)	1	0.60	552.6
	G/T	32 (16.4)	37 (18.4)	0.87 (0.50—1.51)		
rs3088440 гена CDKN2A, n=398						
Сверхдоминантная	A/A-G/G	170 (86.3)	180 (89.5)	1	0.32	554.7
	A/G	27 (13.7)	21 (10.4)	1.36 (0.71—2.64)		
rs2279744 гена MDM2, n=364						
Сверхдоминантная	G/G-T/T	166 (91.2)	153 (84.1)	1	0.04	504.3
	G/T	16 (8.8)	29 (15.9)	0.51 (0.26—0.97)		

низким риском развития КРР независимо от пола и возраста (ОШ=0,51, 95% ДИ=0,26 — 0,97, p=0,04).

Не определены статистически достоверные связи между развитием КРР и следующими полиморфизмами генов системы апоптоза: TP53 (rs1042522, rs1800371) и CDKN2A (rs3731217, rs3088440) ни по одной из рассматриваемых моделей наследования.

Статистически значимые ассоциативные связи между риском развития КРР и наличием полиморфизмов rs1042522 и rs1800371 гена TP53, rs3731217 и rs3088440 гена CDKN2A и rs2279744 MDM2 в отдельных гендерных и возрастных подгруппах не выявлены (табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическое разнообразие может играть существенную роль в патогенезе неинфекционных заболеваний. Следует отметить, что информация о генетическом разнообразии российской популяции в мировых базах данных (проекты 1000 Genomes и HarMap, каталог GWAS, dbSNP) практически отсутствует. Масштабные популяционно-генетические исследования свидетельствуют о наличии закономерностей распределения генофонда населения и формировании расово-континентальных групп, так межпопуляционное разнообразие составляет 10 — 15% [4].

Наиболее вероятными причинами выявленных нами различий в частоте встречаемости аллелей в российской популяции и популяциях других географических районов могли явиться малая численность обследуемых индивидов, различия в методах генотипирования и истинные межпопуляционные различия. Однако биологический эффект ассоциации полиморфизмов генов с риском развития заболеваний имеет однонаправленный характер и не зависит от этнической принадлежности, при этом относительный вклад маркера в степень риска развития патологии может отличаться вследствие влияния других генов (и их полиморфизмов) и средовых факторов [4].

Биологическая роль белка p53, продуцируемого одноименным геном, заключается в поддержании генетической однородности соматических клеток за счет остановки клеточного цикла и активации апоптоза при накоплении повреждений ДНК [5]. Среди исследуемых нами двух полиморфизмов гена TP53 наиболее изученным явился rs1042522, приводящий к замене азотистых оснований в 72 кодоне, что обуславливает аминокислотную инверсию аргинина на пролин (TP53 Arg72Pro). Структурные изменения в белке (форма TP53 Arg72) проявляются усилением функциональной активности p53 и активацией апоптоза. Несмотря на широкую изученность данного полиморфизма результаты проведенных мета-анализов до настоящего времени противоречивы и нет единого заключения о его влиянии на риск развития КРР [6, 8, 13, 14]. Результаты нашего исследования соответствуют выводам большинства мета-анализов об отсутствии ассоциаций с риском развития КРР.

Таблица 2. Связь аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития КРР у мужчин и женщин

Пол	Генотип	Группа случай, абс. (%)	Группа контроль, абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1800371 гена P53, n=403					
м.	C/C	76 (100)	58 (96.7)	1	0.07
	C/T	0	2 (3.3)	—	
ж.	C/C	122 (100)	141 (99.3)	1	0.26
	C/T	0	1 (0.7)	—	
rs1042522 гена P53, n=399					
м.	G/G	38 (50)	30 (50.9)	0.97 (0.49—1.91)	0.99
	C/G	30 (39.5)	23 (39)	1.02 (0.51—2.05)	
	C/C	8 (10.5)	6 (10.2)	1.04 (0.34—3.18)	
ж.	G/G	54 (44.3)	70 (50.4)	0.78 (0.48—1.28)	0.19
	C/G	59 (48.4)	53 (38.1)	1.52 (0.93—2.49)	
	C/C	9 (7.4)	16 (11.5)	0.61 (0.26—1.44)	
rs3731217 гена CDKN2A, n=396					
м.	G/G	61 (82.4)	46 (78)	1.33 (0.56—3.13)	0.08
	G/T	10 (13.5)	13 (22)	0.55 (0.22—1.37)	
	T/T	3 (4)	0	—	
ж.	G/G	98 (81)	116 (83.5)	0.84 (0.45—1.60)	0.43
	G/T	22 (18.2)	23 (16.6)	1.12 (0.59—2.13)	
	T/T	1 (0.8)	0	—	
rs3088440 гена CDKN2A, n=398					
м.	A/A	65 (86.7)	51 (86.4)	1.02 (0.38—2.77)	0.97
	A/G	10 (13.3)	8 (13.6)	0.98 (0.36—2.66)	
ж.	A/A	104 (85.2)	125 (89.9)	0.65 (0.31—1.36)	0.36
	A/G	17 (13.9)	12 (8.6)	1.71 (0.78—3.75)	
	G/G	1 (0.8)	2 (1.4)	0.57 (0.05—6.32)	
rs2279744 гена MDM2, n=364					
м.	G/G	56 (80)	38 (73.1)	1.47 (0.63—3.44)	0.20
	G/T	6 (8.6)	10 (19.2)	0.39 (0.13—1.16)	
	T/T	8 (11.4)	4 (7.7)	1.55 (0.44—5.45)	
ж.	G/G	94 (83.9)	95 (74.8)	1.76 (0.92—3.35)	0.21
	G/T	10 (8.9)	19 (15)	0.56 (0.25—1.26)	
	T/T	8 (7.1)	13 (10.2)	0.67 (0.27—1.69)	

Таблица 3. Связь аллельных локусов генов системы апоптоза с риском развития КРР в различных возрастных группах

Возраст	Генотип	Группа случай, абс. (%)	Группа контроль, абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1800371 гена P53, n=403					
<60 лет	C/C	78 (100)	68 (97.1)	1	0.08
	C/T	0	2 (2.9)	—	
>60 лет	C/C	120 (100)	134 (99.3)	1	0.26
	C/T	0	1 (0.7)	—	
rs1042522 гена P53, n=399					
<60 лет	G/G	36 (46.1)	37 (53.6)	0.74 (0.37—1.49)	0.14
	C/G	37 (47.4)	23 (33.3)	1.80 (0.88—3.73)	
	C/C	5 (6.4)	9 (13)	0.46 (0.11—1.62)	
>60 лет	G/G	56 (46.7)	65 (49.2)	0.90 (0.53—1.52)	0.88
	C/G	52 (43.3)	53 (40.1)	1.14 (0.67—1.94)	
	C/C	12 (10)	14 (10.6)	0.94 (0.38—2.29)	
rs3731217 гена CDKN2A, n=396					
<60 лет	G/G	67 (88.2)	61 (88.4)	1	0.96
	G/T	9 (11.8)	8 (11.6)	0.98 (0.31—3.05)	
>60 лет	G/G	92 (77.3)	103 (78)	0.96 (0.51—1.82)	0.05
	G/T	23 (19.3)	29 (22)	0.85 (0.44—1.64)	
	T/T	4 (3.4)	0	—	
rs3088440 гена CDKN2A, n=398					
<60 лет	A/A	69 (88.5)	62 (89.9)	0.87 (0.26—2.79)	0.4
	A/G	9 (11.5)	6 (8.7)	1.37 (0.41—4.95)	
	G/G	0	1 (1.4)	—	
>60 лет	A/A	100 (84)	116 (87.9)	0.73 (0.33—1.58)	0.68
	A/G	18 (15.1)	15 (11.4)	1.39 (0.62—3.13)	
	G/G	1 (0.8)	1 (0.8)	1.11 (0.01—87.80)	
rs2279744 гена MDM2, n=364					
<60 лет	G/G	55 (76.4)	47 (73.4)	1.17 (0.50—2.74)	0.19
	G/T	8 (11.1)	13 (20.3)	0.49 (0.16—1.40)	
	T/T	9 (12.5)	4 (6.2)	2.14 (0.56—9.98)	
>60 лет	G/G	95 (86.4)	89 (75.4)	2.06 (0.99—4.42)	0.11
	G/T	8 (7.3)	16 (13.6)	0.51 (0.18—1.35)	
	T/T	7 (6.4)	13 (11)	0.55 (0.18—1.56)	

Ген TP53 может содержать кроме SNP в 72 кодоне также редкий полиморфизм в 47 триплете (rs1800371), приводящий к замещению пролина на серин (Pro47Ser). Мутантный фенотип Ser47 затруднителен для узнавания пролин-направленной киназой и ввиду этого является гораздо менее специфичным субстратом для фосфорилирования [7]. Результаты ассоциации полиморфизма rs1800371 с риском развития КРР представлены единичными исследованиями в мировой литературе. В исследовании Sameer A.S. et al., проведенном в Индии, получены результаты, аналогичные нашим, об отсутствии статистически значимой связи с риском развития КРР при носительстве мутантного аллеля, приводящего к замене Pro→Ser в 47 положении белка p53 [12].

Ген CDKN2A относится к семейству генов-супрессоров опухолевого роста, который кодирует одновременно два белка (P16Ink4A и P14ARF), участвующих

в регуляции клеточного цикла. В нашем исследовании не были выявлены ассоциации полиморфизма rs3088440 гена CDKN2A с риском развития КРР, что согласуется с результатами Polakova V. et al., проведенном среди чешской популяции [10]. Не было обнаружено и статистически достоверной связи другого полиморфизма гена CDKN2A (rs3731217) с риском развития КРР. Между тем, подтверждена его связь с повышенным риском развития острой лимфобластной лейкемии у детей [9]. Исследования по изучению ассоциаций между rs3731217 и КРР в мировой и отечественной литературе нами не найдены.

Убиквитиновая лигаза гена MDM2 является одним из инициаторов разрушения p53. Усиление экспрессии MDM2 может привести к инактивации гена TP53 и, следовательно, к снижению его онкосупрессорной функции [5]. Ассоциация полиморфизма rs2279744 гена MDM2 с риском развития различных нозологических форм злокачественных новообразований включая КРР достаточно широко изучена. Результаты мета-анализов свидетельствуют о разнонаправленном эффекте при различных формах рака: снижение риска — рак простаты и пищевода, нейтральное действие — рак желчного пузыря, слабое повышение риска — рак желудка. Проведенные ранее мета-анализы [11, 12] показали, что данный полиморфизм не имеет достоверных ассоциаций с риском развития КРР в европейской популяции и наличие их в азиатской. Исследование, проведенное нами, показало снижение риска развития КРР при гетерозиготном варианте носительства данного полиморфизма.

Таким образом, впервые была изучена ассоциация некоторых однонуклеотидных полиморфизмов генов системы апоптоза с риском развития КРР среди российской популяции. Молекулярно-генетические исследования могут явиться перспективным методом популяционного скрининга многофакторных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Однако требуется дальнейшее изучение SNPs с вовлечением большего количества пациентов, принадлежащих к различным этническим и географическим группам, и оценка взаимного влияния средовых (корректируемых) факторов для обоснования экономической и клинической эффективности использования результатов генотипирования в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гухман В.Б. О планировании репрезентативных выборок данных в социально-гуманитарных исследованиях. Вестник Тверского государственного технического университета. 2013, 2: 12-17.
2. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста. Вопросы онкологии. 2010, 2: 117-128.
3. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Простов М.Ю. Показатели онкологической помощи больным колоректальным раком. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013, 6: 41-43.
4. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. Acta Naturae. 2010, 4: 18-31.
5. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии. 2007, 47: 3-52.
6. Dahabreh I.J., Linardou H., Bouzika P. et al. TP53 Arg72Pro polymorphism and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010, 19 (7): 1840-1847.
7. Li X., Dumont P., Della Pietra A. et al. The codon 47 polymorphism in p53 is functionally significant. J. Biol. Chem. 2005, 280 (25): 24245-24251.
8. Ma X., Zhang B., Zheng W. Genetic variants associated with colorectal-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Gut. 2014, 63: 326-336.
9. Migliorini G., Fiege B., Hosking F.J. et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of

- childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood*. 2013, 122 (19): 3298-3307.
10. Polakova V., Pardini B., Naccarati A. et al. Genotype and haplotype analysis of cell cycle genes in sporadic colorectal cancer in the Czech Republic. *Hum. Mutat.* 2009, 30 (4): 661-668.
11. Qin X., Peng Q., Tang W. et al. An updated meta-analysis on the association of MDM2 SNP309 polymorphism with colorectal cancer risk. *PLoS One*. 2013, 8 (9): e76031.
12. Sameer A.S., Shah Z.A., Syeed N. et al. TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population. *Genet. Mol. Res.* 2010, 9 (2): 651-660.
13. Theodoratou E., Montazeri Z., Hawken S. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104 (19): 1433-1457.
14. Wang J.J., Zheng Y., Sun L. et al. TP53 codon 72 polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2011, 38 (8): 4847-4853.

Поступила 25.04.16

Контактная информация: Алыева М.Х.,
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, р.т. (324)217-10-31

ОБЗОРЫ

© Ю.В.ЗАХАРОВА

Ю.В.Захарова

ФАКТОРЫ АДГЕЗИИ БИФИДОБАКТЕРИЙ

Кемеровская государственная медицинская академия

Представлены данные по фимбриальным и афимбриальным факторам адгезии бифидобактерий. Описаны пилеподобные структуры, их строение, условия образования у разных видов бифидобактерий. Роль афимбриальных адгезинов у бифидобактерий выполняют некоторые сахаролитические ферменты. Трансальдолаза и енолаза обнаружены у бифидобактерий на поверхности клеток. Трансальдолаза обеспечивает связывание бифидобактерий с муцином и их аутоагрегацию. Поверхностная енолаза имеет сродство к плазминогену, поэтому бифидобактерии приобретают поверхностно-связанный белок с протеолитической активностью. Описаны молекулярные структуры, придающие бифидобактериям гидрофобность — поверхностный липопротеин Вор А и липотейхоевые кислоты.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 80—87

Ключевые слова: бифидобактерии, пилеподобные структуры, трансальдолаза, енолаза, липопротеин, липотейхоевые кислоты

Yu.V.Zakharova

FACTORS OF ADHESION OF BIFIDOBACTERIA

Kemerovo State Medical Academy, Russia

Data on fimbrial and afimbrial adhesion factors of bifidobacteria are presented. Pili-like structures, their composition and conditions of formation in various species of bifidobacteria are described. Several sugar-lytic enzymes serve as afimbrial adhesins in bifidobacteria. Transaldolase