УДК 575.174.015.3:616.345-006.6-055.2

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА С3435Т (rs1045642) ГЕНА *MDR1* С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У РУССКИХ ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

© 2019 г. А. С. Москалев^{1,2}, Е. М. Барышева³, В. О. Солдатов^{3,4},
О. Г. Фролова⁵, О. В. Бобынцева^{1,3}, Т. А. Самгина⁶, М. И. Чурносков⁷,
В. П. Иванов³, А. В. Полоников^{1,3}, О. Ю. Бушуева^{1,3}, *

¹Курский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт генетической и молекулярной эпидемиологии, Курск, 305004 Россия

²Курский областной клинический онкологический диспансер, Курская область, х. Кислино, 305524 Россия

³Курский государственный медицинский университет, кафедра биологии, медицинской генетики и экологии, Курск, 305004 Россия

⁴Белгородский национальный исследовательский университет, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Белгород, 308015 Россия

⁵Курский государственный медицинский университет, кафедра онкологии, Курск, 305004 Россия

⁶Курский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней № 2, Курск, 305004 Россия

⁷Белгородский национальный исследовательский университет, кафедра медико-биологических дисциплин, Белгород, 308015 Россия

*e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Поступила в редакцию 12.01.2019 г.

После доработки 12.03.2019 г.

Принята к публикации 09.04.2019 г.

Цель настоящей работы – изучение ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов rs1045642 гена *MDR1* и rs1799930 *NAT2* с риском развития колоректального рака (КРР) в популяции Центральной России. Образцы ДНК были получены от 178 пациентов с КРР (87 мужчин, 91 женщина) и 327 и практически здоровых индивидов соответствующего возраста (179 мужчин, 148 женщин). Генотипирование проводили с помощью ПЦР в режиме “реального времени”. Для анализа ассоциаций исследуемых SNP с риском КРР использовался регрессионный анализ. Обнаружили, что rs1045642 *MDR1* связан с повышенным риском КРР после коррекции на пол, возраст и курение ($OR = 1.41$, 95% $CI = 1.09–1.83$; $P = 0.008$). Стратифицированный по полу анализ выявил, что полиморфный вариант rs1045642 *MDR1* связан с повышенным риском КРР только у женщин ($OR = 1.62$, 95% $CI = 1.11–2.35$; $P = 0.01$). У мужчин связи между rs1045642 *MDR1* и КРР обнаружено не было. Выявили ассоциацию rs1045642 *MDR1* с повышенным риском развития колоректального рака у русских женщин Центральной России.

Ключевые слова: колоректальный рак, наследственная предрасположенность, ген *MDR1*, *NAT2*, rs1045642, rs1799930.

DOI: 10.1134/S0016675819120099

Колоректальный рак (КРР), включающий рак толстой и прямой кишки, является одним из наиболее распространенных видов рака во всем мире [1]. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что факторы генетической восприимчивости совместно с факторами окружающей среды (такими, как курение, особенности питания, бактериальные токсины и др.) могут повысить риск развития КРР [2]. Однако, точные механизмы, лежащие в основе развития этой злокачественной опухоли пищеварительной системы, остаются неясными.

N-ацетилтрансфераза 2 (*NAT2*) – фермент II фазы биотрансформации ксенобиотиков – катализирует реакции метаболизма канцерогенов внешней среды (ароматических углеводов, гетероциклических аминов, гидразинов), а также некоторых полярных соединений (таких, как метил и ацетил) [3]. *NAT2* наиболее высоко экспрессируется в печени и слизистой оболочке кишечника. Ген, кодирующий *NAT2*, полиморфен. Замена G>A в 590 позиции *NAT2* (rs1799930) определяет фенотип ацетилятора, который подразделяется на быстрый и медленный. Статус ацетилятора, в

свою очередь, может влиять на метаболизм некоторых канцерогенов, активация/инактивация которых является фактором риска для КРР. Исследования демонстрируют противоречивые результаты при анализе ассоциаций между фенотипами ацетилятора *NAT2* и КРР. Так, Probst Hensch и соавт. обнаружили обратную связь между генотипом быстрого ацетилятора *NAT2* и колоректальной аденомой у темнокожих американцев; при этом у светлокожих американцев данный генотип ассоциировался с повышенным риском заболевания [4]. Другие исследования также показали, что быстрый генотип *NAT2* сыграл большую роль в восприимчивости к колоректальному раку [5]. В то же время проведенный ранее метаанализ показал отсутствие ассоциации между rs1799930 *NAT2* и КРР [6].

Ген множественной лекарственной устойчивости 1 (*MDR1*, также называемый АТФ-связывающая кассета, подсемейство В, член 1 (*ABCB1*)) кодирует трансмембранный гликопротеин — Р-гликопротеин (*Pgp*), участвующий в III фазе биотрансформации ксенобиотиков [7]. С3435Т (rs1045642) — один из наиболее изученных SNP в гене *MDR1* — влияет на функциональные свойства *Pgp* [8]. В 2005 г. Kurzawski и соавт. в польской популяции было проведено первое исследование ассоциации С3435Т *MDR1* с развитием КРР, которое продемонстрировало, что носительство генотипа 3435ТТ *MDR1* ассоциировало с 2.7-кратным повышением риска развития рака толстого кишечника [9]. Затем число исследований ассоциации данного полиморфизма с развитием КРР значительно выросло; при этом большинство из них были выполнены на азиатских популяциях, однако, полученные результаты оказались противоречивы [10–12]. Так, С. Komoto и др. обнаружили влияние rs1045642 *MDR1* на развитие КРР в японской популяции [11]. В то же время в двух других исследованиях, выполненных в Корее, ассоциаций обнаружено не было [10, 12]. Эти противоречия могут быть связаны с небольшими размерами исследованных выборок и низкой статистической мощностью проведенных исследований. Недавний метаанализ показал отсутствие ассоциации между С3435Т *MDR1* и риском колоректального рака у европейцев [13]. Другой недавно выполненный метаанализ показал связь варианта С3435Т *MDR1* с пониженным риском развития КРР у азиатов [14].

Анализа ассоциаций полиморфных вариантов rs1799930 *NAT2* и rs1045642 *MDR1* с развитием колоректального рака в популяции Центральной России не проводилось.

Целью нашего исследования стало изучение ассоциаций полиморфизмов rs1799930 *NAT2* и rs1045642 *MDR1* с развитием колоректального ра-

ка в популяции русских жителей Центральной России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила выборка неродственных индивидов, русских, проживающих в Курской области, численностью 505 человек; все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование. В исследование вошли 178 пациентов с КРР (87 мужчин, 91 женщина), которые находились на стационарном лечении в Курском областном клиническом онкологическом диспансере в период 2013–2017 гг. [15]. Контрольную группу составили 327 практически здоровых добровольцев (179 мужчин, 148 женщин) без хронических заболеваний в анамнезе. Пациенты включались в группу больных только после верификации окончательного диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета.

Средний возраст больных КРР составил 66.92 ± 9.27 года; средний возраст индивидов контрольной группы был несколько выше и составил 68.71 ± 8.44 года ($P = 0.02$). Исследуемые группы (больных КРР и контроля) были сопоставимы по полу ($P > 0.05$). У всех обследуемых проводился забор венозной крови. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование вариантов rs1799930 *NAT2* и rs1045642 *MDR1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan зондов на амплификаторе CFX96, Bio-Rad (США). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100%-ную воспроизводимость оригинальных результатов.

Для анализа ассоциаций аллелей с риском развития КРР использовали логистический регрессионный анализ. Для оценки ассоциаций генотипов с заболеванием использовали показатели отношения шансов (*OR*) и 95%-ный доверительный интервал (*CI*), рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели. Все расчеты были выполнены с поправками на пол, возраст и курение в программе SNPStats, доступной онлайн: (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Значение $P \leq 0.05$ принималось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частот генотипов исследуемых SNP в группе больных и в контрольной

Таблица 1. Анализ ассоциаций rs1799930 *NAT2* и rs1045642 *MDR1* с развитием колоректального рака

Анализ ассоциаций rs1799930 <i>NAT2</i> с развитием КРР, общие группы					
	Минорный аллель/генотипы	Больные (N = 178)	Контроль (N = 327)	<i>P</i> ¹	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ²
Частота минорного аллеля	<i>A</i>	0.272	0.291	0.59	0.92 (0.69–1.22)
Частоты генотипов, <i>N</i> , %	<i>GG</i>	93 (52.2%)	167 (51.1%)	0.63 ¹	0.93 ¹ (0.70–1.24) ¹
	<i>GA</i>	73 (41%)	130 (39.8%)		
	<i>AA</i>	12 (6.7%)	30 (9.2%)		
Анализ ассоциаций rs1045642 <i>MDR1</i> с развитием КРР, общие группы					
	Минорный аллель/генотипы	Больные (N = 177)	Контроль (N = 326)	<i>P</i> ¹	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ²
Частота минорного аллеля	<i>T</i>	0.531	0.440	0.01*	1.44¹ (1.11–1.87) ¹
Частоты генотипов, <i>N</i> , %	<i>CC</i>	41 (23.2%)	106 (32.5%)	0.008*¹	1.41¹ (1.09–1.83) ¹
	<i>CT</i>	84 (47.5%)	153 (46.9%)		
	<i>TT</i>	52 (29.4%)	67 (20.6%)		

Примечание. ¹ – *P*-значение с коррекцией на пол, возраст, курение; ² – отношение шансов и 95%-доверительный интервал; * – показаны статистически значимые различия между группами; ¹ – показатели, рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на пол, возраст, курение.

группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (*P* > 0.05). Нам не удалось провести генотипирование одного образца ДНК из группы больных КРР и одного образца ДНК из контрольной группы по варианту rs1045642 *MDR1*. Результаты анализа ассоциаций исследованных полиморфных вариантов генов представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам, rs1799930 *NAT2* не был связан с развитием рака толстого кишечника; в то же время rs1045642 *MDR1* ассоциировался с развитием КРР даже после коррекции на пол, возраст, курение (табл. 1).

Учитывая характерный для мультифакторных заболеваний половой диморфизм в проявлении ассоциаций с генетическими маркерами, на следующем этапе мы провели анализ ассоциаций аллелей и генотипов rs1045642 *MDR1* с развитием колоректального рака в зависимости от пола. У мужчин ассоциаций rs1045642 *MDR1* с развитием КРР выявлено не было; при этом у женщин отмечалась связь варианта rs1045642 *MDR1* с развитием КРР с учетом коррекции на возраст, курение (табл. 2).

В последние годы накопилось много исследований, представляющих доказательства важной

роли генетических факторов в патогенезе КРР [9–11].

Ген *MDR1*, который кодирует АТФ-зависимый транспортер Р-гр, расположен в хромосомной области 7q21.12, содержит 29 экзонов и кодирует белок, содержащий 1280 аминокислот [7]. На сегодняшний день в гене *MDR1* идентифицировано более 50 однонуклеотидных полиморфизмов. Недавнее исследование показало, что синонимичная вариация С3435Т – одна из наиболее функционально значимых замен в гене *MDR1* – изменяет конформацию кодируемого Р-гр, влияет на время котрансляционного складывания и введения Р-гр в мембрану и тем самым изменяет структуру сайта взаимодействия субстрата и ингибитора [8]. Кроме того, исследование, проведенное Hoffmeuer и соавт., показало значительное снижение уровня белка *MDR1* в ткани двенадцатиперстной кишки у гомозиготных носителей 3435ТТ [16]. Таким образом, полиморфный вариант rs1045642 влияет и на экспрессию гена *MDR1*, и на активность Р-гликопротеина.

Проведенные исследования ассоциации С3435Т *MDR1* с риском КРР противоречивы: некоторые показали выраженную связь между С3435Т *MDR1* и восприимчивостью к КРР [17, 18], в других ра-

Таблица 2. Влияние пола на ассоциации rs1045642 *MDR1* с развитием колоректального рака

Анализ ассоциаций rs1045642 <i>MDR1</i> с развитием КРР, мужчины					
	Минорный аллель/генотипы	Больные (N = 86)	Контроль (N = 180)	<i>P</i> ¹	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ²
Частота минорного аллеля	<i>T</i>	0.500	0.444	0.27	1.25 (0.87–1.80)
Частоты генотипов, <i>N</i> , %	<i>CC</i>	20 (23.3%)	58 (32.2%)	0.23 ¹	1.25 ¹ (0.87–1.79) ¹
	<i>CT</i>	46 (53.5%)	84 (46.7%)		
	<i>TT</i>	20 (23.3%)	38 (21.1%)		
Анализ ассоциаций rs1045642 <i>MDR1</i> с развитием КРР, женщины					
	Минорный аллель/генотипы	Больные (N = 91)	Контроль (N = 146)	<i>P</i> ¹	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ²
Частота минорного аллеля	<i>T</i>	0.560	0.435	0.01*	1.65 (1.14–2.40)
Частоты генотипов, <i>N</i> , %	<i>CC</i>	21 (23.1%)	48 (32.9%)	0.01*¹	1.62¹ (1.11–2.35)¹
	<i>CT</i>	38 (41.8%)	69 (47.3%)		
	<i>TT</i>	32 (35.2%)	29 (19.9%)		

Примечание. ¹ *P*-значение с коррекцией на пол, возраст, курение; ² – отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал; * – показаны статистически значимые различия между группами; ¹ – показатели, рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на возраст, курение.

ботах ассоциация не подтвердилась [10–12, 19]. По исследованию ассоциации гена *MDR1* с развитием КРР были выполнены несколько метаанализов. Так, согласно результатам метаанализа, который включал десять исследований европейских популяций, выраженной ассоциации между полиморфизмом С3435Т *MDR1* и колоректальным раком не обнаружено [13]. Однако, Т. Не и соавт. показали, что гаплотипы нескольких SNP *MDR1*, включая rs1045642, могут быть значимым маркером для определения предрасположенности к КРР у европейцев, а вариант rs1045642 *MDR1* в высокой степени связан с развитием КРР у азиатов [20]. Еще один крупный метаанализ, включающий в себя 39 исследований различных форм рака, показал, что носительство генотипа 3435ТТ *MDR1* было связано с повышенным риском развития различных форм рака в европейских популяциях [21].

Известно, что относительный вклад генетических маркеров в предрасположенность к КРР может варьировать в зависимости от разных этнических групп. Более того, недавнее исследование показало существенную разницу в распространенности генотипа 3435ТТ *MDR1* среди здоровых азиатов (27.8%) и европейцев (49.4%) [22]. Таким образом, относительный вклад полиморфизма

С3435Т *MDR1* в развитие КРР может варьировать в разных популяциях, а роль rs1045642 *MDR1* в канцерогенезе толстого кишечника остается неясной.

В настоящем исследовании приняли участие 178 больных КРР и 327 человек контрольной группы; это первое исследование ассоциации между полиморфизмом С3435Т *MDR1* и предрасположенностью к КРР в русской популяции. Результаты нашей работы показали, что rs1045642 *MDR1* связан с повышенным риском КРР в популяции Центральной России.

АТФ-связывающий кассетный транспортер В1 (АВСВ1; Р-гликопротеин; белок 1 множественной лекарственной устойчивости (MDR1)) функционирует как однонаправленный транспортер, осуществляющий отток широкого спектра эндогенных и ксенобиотических соединений, тем самым защищая клетки против потенциально токсичных веществ. АВСВ1 имеет необычайно широкую полиспецифичность для многочисленных субстратов, большинство из которых являются гидрофобными [23]. Локализация Р-гр в апикальной мембране энтероцитов подчеркивает его роль в выведении возможно токсичных ксенобиотиков из кишечника [24]. Стоит отметить, что наибольшая агрегация Р-гр отмечена в ди-

стальных отделах пищеварительного тракта, особенно в колоректальной области [25]. К тому же, была обнаружена связь между геном *ABCB1* и сигнальным каскадом Wnt/ β -catenin; последний является наиболее часто встречающейся дисфункцией при редких наследственных формах КРР [26]. Более того, в исследованиях *in vitro* было показано, что экспрессия гена *ABCB1* наблюдается в клетках с мутациями *P53* (мутации *P53* обнаруживаются в 50% случаев КРР) [27].

В связи с тем, что основная функция продукта *ABCB1* – выведение ряда токсичных ксенобиотических соединений из клеток, можно предположить, что измененная функция Р-гр может привести к развитию внутриклеточного токсического, химического стресса и, тем самым, повысить риск повреждения ДНК продуктами незавершенного метаболизма ксенобиотиков – потенциальных канцерогенов, опосредуя восприимчивость клеток толстого кишечника к опухолевой трансформации.

Стоит также отметить, что настоящее исследование показало пол-специфические эффекты во взаимосвязи варианта С3435Т *ABCB1* с развитием КРР. В большинстве стран мира показатели заболеваемости и смертности от КРР значительно выше среди мужчин, чем у женщин [28]. С другой стороны, несколько исследований сообщили о более высоких показателях выживаемости у женщин с КРР по сравнению с мужчинами [29, 30]. Во-первых, пол может отражать различные уровни влияния средовых факторов, связанных с профессиональными воздействиями, диетой или образом жизни. Во-вторых, половые гормоны также могут влиять на экспрессию генов, ассоциированных с развитием данного заболевания. Примечательно, что стероидные гормоны, такие, как прогестерон, способны модулировать экспрессию Р-гр в некоторых тканях, о чем свидетельствуют проведенные на мышцах исследования [31]. С другой стороны, SNP могут изменять экспрессию *ABCB1*, влияя на регуляторные последовательности, которые являются мишенью для стероидных гормонов, или могут изменить способность *ABCB1* метаболизировать конкретные вещества, потребление которых может зависеть от пола. Подобная гипотеза согласуется с результатами Nakamura и соавт., которые предположили, что сывороточные уровни кортизола и альдостерона у женщин могут зависеть от полиморфизма rs1045642 *ABCB1* [32].

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что полиморфизм С3435Т *MDR1* связан с повышенным риском КРР в популяции русских жителей Центральной России, причем только у женщин. Требуются дальнейшие исследования на большем размере выборки и репликационные исследования для подтверждения роли С3435Т (rs1045642) *MDR1* в

патогенезе колоректального рака, особенно в аспекте межгенных и генно-средовых взаимодействий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда генетических исследований TRC GEN+ компании Транс Рашен КО (соглашение № 474).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Intern. J. Cancer. 2015. V. 136. № 5. P. E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Aran V., Victorino A.P., Thuler L.C., Ferreira C.G. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality // Clin. Colorectal Cancer. 2016. V. 15. № 3. P. 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.008>
3. Grant D.M., Goodfellow G.H., Sugamori K.S., Durette K. Pharmacogenetics of the human arylamine N-acetyltransferases // Pharmacology. 2000. V. 61. № 3. P. 204–211. <https://doi.org/10.1159/000028402>
4. Probst-Hensch N.M., Haile R.W., Ingles S.A. et al. Acetylation polymorphism and prevalence of colorectal adenomas // Cancer Research. 1995. V. 55. № 10. P. 2017–2020.
5. Osian G., Procopciuc L., Vlad L. NAT2 gene polymorphism and sporadic colorectal cancer. Prevalence, tumor stage and prognosis. A preliminary study in 70 patients // J. Gastrointestinal and Liver Dis. 2006. V. 15. № 4. P. 347–353.
6. de Jong M.M., Nolte I.M., te Meerman G.J. et al. Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2002. V. 11. № 11. P. 1332–1352.
7. Bodor M., Kelley E.J., Ho R.J. Characterization of the human *MDR1* gene // The AAPS J. 2005. V. 7. № 1. P. E1–E5. <https://doi.org/10.1208/aapsj070101>
8. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity // Science. 2007. V. 315. № 5811. P. 525–528. <https://doi.org/10.1126/science.1135308>

9. Kurzawski M., Drożdżik M., Suchy J. et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients // *Eur. J. Clin. Pharmacology*. 2005. V. 61. № 5–6. P. 389–394. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0926-5>
10. Bae S.Y., Choi S.K., Kim K.R. et al. Effects of genetic polymorphisms of MDR1, FMO3 and CYP1A2 on susceptibility to colorectal cancer in Koreans // *Cancer Sci*. 2006. V. 97. № 8. P. 774–779. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00241.x>
11. Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T. et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2006. V. 21. № 2. P. 126–132.
12. Lee B.I., Choi K.Y., Lee K.M. et al. Is C3435T polymorphism of MDR1 related to inflammatory bowel disease or colorectal cancer in Korean? // *The Korean J. of Gastroenterology*. 2006. V. 47. № 1. P. 22–29.
13. Zhao L., Li K., Li W., Yang Z. Association between the C3435T polymorphism of ABCB1/MDR1 gene (rs1045642) and colorectal cancer susceptibility // *Tumor Biol*. 2013. V. 34. № 3. P. 1949–1957. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0740-0>
14. Jin S.S., Song W.J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and colorectal cancer risk: A meta-analysis // *Medicine*. 2017. V. 96. № 51. e9428. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009428>
15. Москалев А.С., Солдатов В.О., Вдовина И.Н. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизмов 1462V гена CYP1A1 и -9-154C>A гена CYP1A2 с риском развития колоректального рака у русских жителей Центральной России // *Мед. генетика*. 2017. Т. 16. № 3. С. 41–45.
16. Hoffmeyer S.O.O.H.P.J.A.I.T.I.M.U., Burk O., Von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. № 7. P. 3473–3478. <https://doi.org/10.1073/pnas.050585397>
17. Wu H., Kang H., Liu Y. et al. Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis // *Pharmacogenomics*. 2013. V. 14. № 8. P. 897–911. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.78>
18. Wang F., Huang Z., Zheng K. et al. Two SNPs of ATP-binding cassette B1 gene on the risk and prognosis of colorectal cancer // *Intern. J. Clin. and Exp. Pathology*. 2015. V. 8. № 3. P. 3083–3089.
19. Yue A.M., Xie Z.B., Zhao H.F. et al. Associations of ABCB1 and XPC genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis in a Chinese population // *Asian Pacific J. Cancer Prevention*. 2013. V. 14. № 5. P. 3085–3091.
20. He T., Mo A., Zhang K., Liu L. ABCB1/MDR1 gene polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies // *Colorectal Disease*. 2013. V. 15. № 1. P. 12–18. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02919.x>
21. Sheng X., Zhang L., Tong N. et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies // *Mol. Biol. Reports*. 2012. V. 39. № 7. P. 7237–7249. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1554-7>
22. Wang J., Wang B., Bi J. et al. MDR1 gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies // *J. Cancer Res. and Clin. Oncology*. 2012. V. 138. № 6. P. 979–989. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1171-9>
23. Gatlik-Landwojtowicz E., Äänismaa P., Seelig A. Quantification and characterization of P-glycoprotein – substrate interactions // *Biochemistry*. 2006. V. 45. № 9. P. 3020–3032. <https://doi.org/10.1021/bi051380+>
24. Zakeri-Milani P., Valizadeh H. Intestinal transporters: enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2014. V. 10. № 6. P. 859–871. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.905543>
25. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Smyth M.J. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? // *Trends in Biochemical Science*. 2000. V. 25. № 1. P. 1–6.
26. De Rosa M., Pace U., Rega D. et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer // *Oncology Reports*. 2015. V. 34. № 3. P. 1087–1096. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4108>
27. Li X.L., Zhou J., Chen Z.R., Chng W.J. P53 mutations in colorectal cancer-molecular pathogenesis and pharmacological reactivation // *World J. Gastroenterology*. 2015. V. 21. № 1. P. 84.
28. Brenner H., Hoffmeister M., Arndt V., Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening // *British J. Cancer*. 2007. V. 96. № 5. P. 828–831. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603628>
29. Paulson E.C., Wirtalla C., Armstrong K., Mahmoud N.N. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. V. 52. № 12. P. 1982–1991. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181beb42a>
30. McArdle C.S., McMillan D.C., Hole D.J. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer // *British J. Surgery*. 2003. V. 90. № 6. P. 711–715. <https://doi.org/10.1002/bjs.4098>
31. Cui Y.J., Cheng X., Weaver Y.M., Klaassen C.D. Tissue distribution, gender-divergent expression, ontogeny, and chemical induction of multidrug resistance transporter genes (Mdr1a, Mdr1b, Mdr2) in mice // *Drug Metabolism and Disposition*. 2009. V. 37. № 1. P. 203–210. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.023721>
32. Nakamura T., Okamura N., Yagi M. et al. Effects of ABCB1 3435C>T genotype on serum levels of cortisol and aldosterone in women with normal menstrual cycles // *Genet. Mol. Res*. 2009. V. 8. № 2. P. 397–403.

Association of C3435T (rs1045642) Polymorphism of the *MDR1* Gene with the Increased Risk of Colorectal Cancer in Women from Central Russia

A. S. Moskalev^{a, b}, E. M. Barysheva^c, V. O. Soldatov^{c, d}, O. G. Frolova^e, O. V. Bobyntseva^{a, c}, T. A. Samgina^f, M. I. Churnosov^g, V. P. Ivanov^c, A. V. Polonikov^{a, c}, and O. Yu. Bushueva^{a, c, *}

^aResearch Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, 305004 Russia

^bKursk Regional Clinical Oncology Dispensary, Kursk region, f. Kislino, 305524 Russia

^cDepartment of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, 305004 Russia

^dDepartment of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University, Belgorod, 308015 Russia

^eDepartment of Oncology, Kursk State Medical University, Kursk, 305004 Russia

^fDepartment of Surgical Diseases № 2, Kursk State Medical University, Kursk, 305004 Russia

^gDepartment of Biomedical Disciplines, Belgorod National Research University, Belgorod, 308015 Russia

*e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

This study investigated whether rs1045642 *MDR1* and rs1799930 *NAT2* single nucleotide polymorphisms are associated with colorectal cancer (CRC) in the population from Central Russia. DNA samples were obtained from 178 patients with colorectal cancer (87 males, 91 females) and 327 sex- and age-matched healthy controls (179 males, 148 females). Genotyping was performed by TaqMan-based PCR. Detecting of associations between SNPs and CRC risk was performed by logistic regression analysis. We found that the polymorphism rs1045642 *MDR1* is associated with increased risk of CRC after adjustment for gender, age and smoking ($OR = 1.41$, 95% $CI = 1.09-1.83$; $P = 0.008$). The gender-stratified analysis showed that rs1045642 *MDR1* is associated with increased risk of CRC after adjustment for age and smoking only in females ($OR = 1.62$, 95% $CI = 1.11-2.35$; $P = 0.01$). Meanwhile no association between rs1045642 *MDR1* and CRC was observed in male. Our study showed an association of *MDR1* rs1045642 with higher risk of colorectal cancer in female from Central Russia.

Keywords: colorectal cancer, hereditary predisposition, *MDR1*, *NAT2*, rs1045642, rs1799930.