

УДК: 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

С. І. Поліник<sup>1</sup>✉, Л. А. Рибченко<sup>1</sup>, Б. Т. Клімук<sup>2</sup><sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м.Київ, 04050, Україна<sup>2</sup>Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», пр-т Перемоги, 37, м. Київ, 03056. Україна

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *TOX3/LOC643714* ТА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

**Мета.** Метою роботи було: визначити та порівняти особливості поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих без впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) в анамнезі.

**Матеріали і методи.** Визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 83 хворих на РМЗ: 42 осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, 41 особи без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі та 17 осіб контрольної групи жителів України без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного і радіаційно-асоційованого РМЗ та розрахунку відмінностей частот алелів і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Швеції, Великої Британії.

**Результати.** При порівнянні з даними літератури та групою осіб, які зазнали впливу ІВ, у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* TT виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89, p = 0,02 (СІ 95 % 1,17–7,16). У осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* TT також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83, p = 0,0002 (СІ 95 % 0,82–14,14). У гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714*, які зазнали впливу ІВ, не виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ (OR = 0,65, p = 0,46, СІ 95 % 0,21–2,04) порівняно з контрольною групою української популяції.

**Висновки.** Носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* не є фактором ризику розвитку РМЗ за умов впливу іонізуючого випромінювання в дослідженій групі української популяції.

**Ключові слова:** рак молочної залози; генетичний поліморфізм; *TOX3/LOC643714*, аварія на Чорнобильській АЕС.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 450–462.*

✉ Поліник Світлана Іванівна, e-mail: svitlanapolinyk@gmail.com

S. I. Polinyk<sup>1</sup>✉, L. A. Rybchenko<sup>1</sup>, B. T. Klimyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>2</sup>National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kiev Polytechnic Institute», Peremogy Avenue, 37, Kyiv, 03056. Ukraine

## Reserch of the gene polymorphism TOX3 / LOC643714 and the risk of breast cancer development in persons exposed to ionizing radiation after Chornobyl disaster

**Objective.** The objective of this work was to identify and compare the polymorphism of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene in breast cancer patients who have undergone ionizing radiation due to the Chornobyl accident and in patients without ionizing radiation (IR) in the history.

**Materials and methods.** The determination of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) in 83 patients with breast cancer: 42 subjects who were exposed to ionizing radiation due to the Chornobyl accident, 41 people without ionizing radiation in history and 17 controls in Ukraine without cancer pathology. In order to compare the obtained data on spontaneous and radiation-associated breast cancer and to calculate the differences in the frequencies of alleles and the risk of oncopathology, data from literature on control groups of the populations of the Russian Federation, Sweden, and the United Kingdom were used.

**Results.** Comparing with the literature data and the group of exposed subjects, the homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene revealed an increased risk of developing breast cancer: OR = 2.89, p = 0.02 (CI 95% 1.17-7.16). In subjects without the influence of IR in history, the carrier of homozygous minor axis of the gene *TOX3/LOC643714* TT is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83, p = 0.0002 (CI 95% 0.82–14.14). In the homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3 / LOC643714* gene exposed to IR, there was no increase in the risk of developing breast cancer (OR = 0.65, p = 0.46, CI 95% 0.21–2.04) compared with the control group of Ukrainian population.

**Conclusions.** The carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* gene is not a risk factor for the development of breast cancer under conditions of exposure to ionizing radiation in the study group of the Ukrainian population.

**Key words:** breast cancer; genetic polymorphism; *TOX3/LOC643714*, accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:450–462.*

### ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) — це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, включаючи географічні, соціальні, виробничі та ін. [1]. Основою пухлинного процесу, незалежно від локалізації пухлини, є злаякісна трансформація клітини в результаті порушення регуляції клітинного циклу та пригнічення апоптозу [2]. Молекулярний патогенез онкологічних захворювань включає велику кількість генетичних і епігенетичних подій, які призводять до активації онкогенів та інактивації генів пухлинної супресії [3, 4].

Реакція організму людини на радіаційний вплив визначається багатьма факторами, в т.ч. індивідуальною радіочутливістю, одним із критеріїв якої є ризик

### INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is a multifactorial disease, the emergence of which is considered as the result of the interaction of a number of genetic factors and environmental factors, including geographical, social, industrial, etc. [1]. The basis of the tumor process, regardless of the localization of the tumor, is the malignant transformation of the cell as a result of a violation of the regulation of the cell cycle and inhibition of apoptosis [2]. Molecular pathogenesis of oncological diseases includes a large number of genetic and epigenetic events, which result in the activation of oncogenes and inactivation of genes of tumor suppression [3, 4].

The response of the human body to radiation is determined by many factors, including individual radiosensitivity, one of the criteria of which is the

розвитку злякисних новоутворень, пов'язаний з дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Вважають, що індивідуальна радіочутливість має мультифакторіальну природу і значною мірою визначається генетичними особливостями, серед яких важливу роль відіграють поліморфні варіанти генів-модифікаторів, ефект яких модулюється факторами довкілля [5, 6]. Більшість з цих генів мають низьку пенетрантність по відношенню до злякисних новоутворень, але частота поширеності їх поліморфних варіантів у популяції може досягати високих значень. За останні роки ідентифіковано десятки поліморфних генів-кандидатів, які можуть брати участь у формуванні онкологічного ризику.

Особливе місце серед генів-модифікаторів мають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в результаті зовнішніх впливів (ІВ, канцерогени, ксенобіотики та ін.) і внутрішніх подій (помилки реплікації), та видалення шляхом апоптозу клітин, генетичний апарат яких не може бути відновлений [7].

Даними епідеміологічних досліджень підтверджено існування причинного зв'язку між розвитком РМЗ та впливом іонізуючого випромінювання. Окрім того, обговорюється ймовірність підвищення ризику розвитку радіаційного раку за наявності генетично зумовленої схильності до його виникнення. Розвиткові радіаційного раку можуть сприяти низькопенетрантні гени, поліморфізм яких поширений у загальній популяції [8]. Висловлено припущення, що у розвитку РМЗ може брати участь велика кількість генних локусів, кожен з яких має слабкий ефект, а поєднання декількох із них призводить до виникнення спадкової схильності до захворювання [9].

Для перевірки гіпотези заплановано та проведено кілька масштабних досліджень за участю багатьох колективів науковців з країн Західної, Східної Європи, США та Азії, в яких вивчали асоціації РМЗ з різними геномними варіаціями (Genome-Wide Association Studies – GWAS). У цих роботах досліджено сотні тисяч ГП (однонуклеотидних замін) та встановлено їх асоціації з РМЗ у декількох тисяч хворих [10]. Виявлено, що поліморфізми rs2981582, rs1219648, rs1078806 гена *FGFR2*; rs3803662, rs12443621 гена *TNRC9/TOX3*, 16q12.1; rs889312 гена *MAP3K1*, 5q11.2; rs3817198 гена *LSP1* пов'язані з ризиком розвитку РМЗ.

Ген *TOX3/LOC643714*, раніше відомий як тринуклеотидний повтор 9 (TNRC9), знаходиться в хромосомі

risk of developing malignant neoplasms associated with the action of ionizing radiation (IR). It is believed that individual radiosensitivity has a multifactorial nature and is largely determined by genetic features, among which the polymorphic variants of modifying genes play an important role, the effect of which is modulated by environmental factors [5, 6]. Most of these genes have low penetrance in relation to malignant neoplasms, but the prevalence of their polymorphous variants in the population can reach high values. In recent years, dozens of polymorphic candidate genes have been identified that can participate in the oncological risk formation.

A special place among gene modifiers is the DNA repair genes whose products cause the repair of DNA damage caused by external influences (IR, carcinogens, xenobiotics, etc.) and internal events (replication errors), and the removal by cell apoptosis, the genetic apparatus which cannot be restored [7].

Data from epidemiological studies confirmed the existence of a causal relationship between the development of breast cancer and the influence of ionizing radiation. In addition, the probability of increasing the risk of developing radiation cancer in the presence of a genetically predisposed predisposition to its occurrence is discussed. Developmental radiation can be promoted by low-penetrant genes, the polymorphism of which is common in the general population [8]. It is suggested that a large number of gene loci may be involved in the development of breast cancer, each of which has a weak effect, and the combination of several of them leads to the emergence of hereditary predisposition to the disease [9].

To test the hypothesis, several large-scale studies have been planned and conducted by many teams worldwide to explore associations of breast cancer with different genomic variations (Genome-Wide Association Studies – GWAS). In these works, hundreds of thousands of SNPs (single-nucleotide polymorphisms) have been investigated and their association with breast cancer has been established in several thousands of patients [10]. The polymorphisms rs2981582, rs1219648, rs1078806 of the *FGFR2* gene; rs3803662, rs12443621 of the *TNRC9/TOX3* gene, 16q12.1; rs889312 of *MAP3K1* gene, 5q11.2; rs3817198 of the *LSP1* gene is associated with the risk of developing breast cancer.

The *TOX3/LOC643714* gene, formerly known as the tri-nucleotide repeat 9 (TNRC9), is located in a

16q 12 і має тринуклеотидний повторний мотив. Ген відповідав за протеїн, що містить бокс групи білків з високою рухливістю (HMG) [11], що вказує на те, що він потенційно може відігравати роль у кальцій-залежній транскрипції як фактор транскрипції [12]. В останні роки асоціації між генетичними варіантами в області TOX3 та сприйнятливістю раку молочної залози були підтверджені загальногеномним та епідеміологічними дослідженнями у популяціях Європи, Азії та Африки [13, 14]. SNPrs3803662 знаходиться на відстані 8 т. п. н. у зворотному напрямку до TOX3. TOX3 rs3803662 був ідентифікований як той, що пов'язаний з раком молочної залози за допомогою загальногеномних досліджень асоціацій [13-15] з підтвердженням асоціацій у білих жінок іспанського та неіспанського походження, проведених Slattery і співавторами [11]. Однак не було виявлено жодної значної асоціації між rs3803662 і ризиком захворювання на рак молочної залози у жінок азійського та африканського походження [16, 17]. А.І. Батенева та співавтори показали асоціацію поліморфізму rs3803662 гена TOX3/LOC643714 у РМЗ (OR=1,30; 95%CI 1,14-1,45; p=0,002) [18].

## МЕТА

Метою роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму rs3803662 гена TOX3/LOC643714 у хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих на РМЗ без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Поліморфізм rs3803662 гена LOC643714 дослідили у 83 хворих на РМЗ. Вплив ІВ в анамнезі був наявний у 42 хворих, які склали І групу. До ІІ групи входили хворі на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі – 41 особа. Контрольна група була відібрана в українській популяції та становила 34 особи без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РМЗ і розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Швеції та Англії [19–21].

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували зразки периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали за стандартним методом з використанням набору NeoPrep100 DNA Magnet (NeoGene, Україна). Також геномну ДНК екстрагува-

chromosome 16q 12 and has a tri-nucleotide repetitive. The gene was responsible for the protein containing the boxing group of high-mobility group (HMG) [11], indicating that it could potentially play a role in calcium-dependent transcription as a transcription factor [12]. In recent years, associations between the genetic variants in TOX3 and the susceptibility of breast cancer have been confirmed by genetic and epidemiological studies in populations of Europe, Asia and Africa [13, 14]. SNP rs3803662 is at a distance of 8 t.p.n. in the opposite direction to TOX3. TOX3 rs3803662 has been identified as related to breast cancer with the help of generic association research [13, 14, 16], with the confirmation of the associations of white women of Spanish and non-Hispanic origin conducted by Slattery and co-authors [11]. However, no significant association was found between rs3803662 and the risk of breast cancer in women of Asian and African descent [15, 17]. AI Batenev and co-authors showed associations of polymorphism rs3803662 of the TOX3/LOC643714 gene in women with breast cancer (OR = 1.30; 95% CI 1.14-1.45; p = 0.002) [18].

## OBJECTIVE

The objective of the work was to determine and compare the features of the rs3803662 polymorphism of the TOX3/LOC643714 gene in breast cancer patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident and in breast cancer patients without ionizing radiation exposure in a history.

## MATERIALS AND METHODS

The polymorphism rs3803662 of the gene LOC643714 was tested in 83 patients with breast cancer. Influence of IR in history was available in 42 patients who made up the I group. The second group consisted of patients with breast cancer without an IR effect in history – 41 persons. The control group was selected in the Ukrainian population and constituted 34 without cancer. For comparison of the obtained data on spontaneous and radiation-related BMD and calculations of differences in allele frequencies and the risk of oncopathology, data from literature on control groups of the populations of the Russian Federation, Sweden and England [19–21] were used.

For molecular genetic studies, samples of peripheral blood were used. DNA isolation was carried out using the standard method using the NeoPrep100 DNA Magnet kit (NeoGene, Ukraine). Also, the genomic DNA was extracted

ли з фіксованих формаліном і залитих парафіном тканин з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Mini Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина). Генотипування поліморфних маркерів rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* проводили методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на ампліфікаторі LightCycler II (Roche, Швейцарія) з використанням специфічних праймерів і зондів. Зонди мають флуоресцентну модифікацію та барвник-гасник (квенчер), який пригнічує флуоресценцію до тих пір, поки ДНК-полімераза завдяки своїй екзонуклеазній активності не вивільнить флуорохром в процесі елонгації продукту ПЛР. Кожен крок супроводжувався реєстрацією флуоресцентного сигналу в діапазонах, відповідних інтервалам флуоресценції флуорофорів. Праймери для полімеразної ланцюгової реакції для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, синтезовані фірмою «ТІВ-МОЛБІОЛ» (Німеччина), представлені в таблиці 1.

from fixed formalin and tissue-wrapped paraffin using a kit for DNA extraction Quiamp DNA Mini Kit (Quiagen, Hilden, Germany). The genotyping of the rs3803662 polymorphic markers of the *TOX3/LOC643714* gene was performed by allelic-specific polymerase chain reaction (PCR) with real-time results detection on the LightCycler II amplifier (Roche, Switzerland) using specific primers and probes. The probe has a fluorescent modification and a gummy dye (quencher) which suppresses fluorescence until the DNA polymerase, due to its exonuclear activity, does not release fluorochrome during the process of elongation of the PCR product. Each step was accompanied by the registration of the fluorescence signal in the ranges corresponding to fluorescence intervals. Primers for the polymerase chain reaction to determine the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene synthesized by TIB MOL-BIOL (Germany) are presented in Table 1.

**Таблиця 1**

**Праймери для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*.**

**Table 1**

**Primers for determining the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene primer Sequence (5' → 3').**

Праймер / primers	Послідовність / sequence (5' → 3')
Прямий / direct	CTCTCCTTAATGCCTCTATAGCTGTC
Зворотній / reverse	CTTAGCGAAGAATAAACTGTGGAC

Реакційна суміш складалася із зондів, виготовлених фірмою Roche Diagnostics (Німеччина). Ампліфікацію проводили в наступних умовах: початкова денатурація 10 хв при 95 оС; 45 циклів ампліфікації, які експоненціально збільшують кількість ампліконів для молекулярного аналізу і включають денатурацію при 95 °С – 10 с, реасоціацію при 60 °С – 10 с, синтез при 72 оС- 15 с; плавлення за температури 95 °С – 20 с, 40 °С – 40 с та охолодження при 40 °С – 30 с.

The reaction mixture consisted of probes manufactured by Roche Diagnostics (Germany). Amplification was performed under the following conditions: initial denaturation of 10 min at 95 °C; 45 amplification cycles that exponentially increase the number of amplicons for molecular analysis and include denaturation at 95 °C – 10 s, reoccurring at 60 °C – 10 s, synthesis at 72 °C – 15 s; melting at a temperature of 95 °C – 20 seconds, 40 °C – 40 seconds and cooling at 40 °C – 30 seconds.

Після закінчення реакції ампліфікації проводили облік і аналізодержаних результатів згідно з рекомендаціями фірми-виробника.

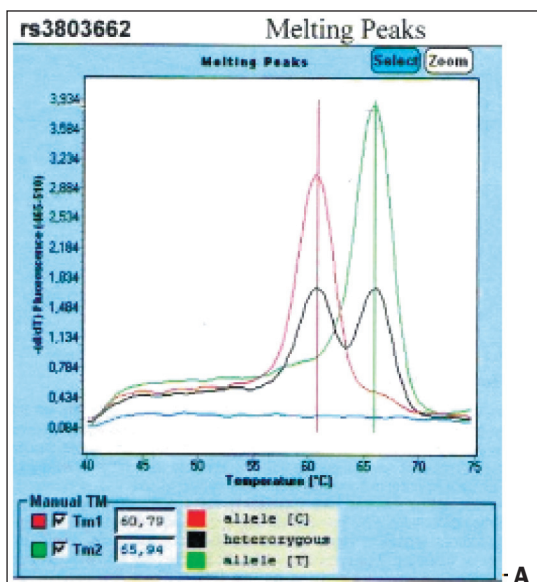
At the end of amplification reaction, the accounting and analysis of the results were made in accordance with the recommendations of the manufacturer.

Геномна послідовність нуклеотидів ДНК гібридується з комплементарною їй штучно синтезованою послідовністю, міченою флуорофором (зондом) і у випадку, якщо гібридизація відбулася, детектується сигнал флуоресценції. Реакції фіксуються сенсорами, які передають сигнал до комп'ютера, програмне забезпечення якого конвертує сигнали і виводить дані у вигляді піків, з яких формується пірограма.

The genomic sequence of DNA nucleotides is hybridized with an artificially synthesized sequence labeled with a fluorophor (probe) and, if hybridization occurs, the fluorescence signal is detected. Reactions are fixed by sensors that transmit a signal to a computer whose software converts signals and outputs data in the form of peaks, from which a pyrogram is formed. The height of each

Висота кожного піка пропорційна кількості інкорпорованих нуклеотидів. Коли процес продовжується, комплементарний ланцюг ДНК елонгується, формує послідовність нуклеотидів та у вигляді сигналів (піків) відображається як пірограма (рис. 1).

peak is proportional to the number of incorporated nucleotides. When the process continues, the complementary DNA strand is elongate, forms a sequence of nucleotides, and in the form of signals (peaks) is displayed as a pyrogram (Fig. 1).



**Рисунок 1.** Інтерпретація результатів ПЛР для визначення генотипів: А – поліморфізм rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*.

**Figure 1.** Interpretation of PCR results for genotype determination: A is polymorphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene.

Відмінності між частотами алелів у різних групах і в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію  $\chi^2$  з поправкою Йетса на безперервність варіації. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили, базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними.

The differences between the frequencies of alleles in different groups and in the distribution of genotype frequencies were calculated using the Yetts correction  $\chi^2$  criterion for the continuity of the variation. The correspondence of the frequency division of the Hardy-Weinberg equilibrium genotypes was estimated by comparing the expected and empirical frequency of genotypes. The analysis was conducted based on calculations of the theoretically expected distribution of each of the three genotypes, based on the assumption that the data of the other two are accurate.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для біологічних досліджень [22] і рекомендованих для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень [23]. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програми StatPlus Pro.

The obtained results were processed using the methods of variational statistics adopted for biological research [22] and recommended for processing the results of molecular genetic studies [23]. The statistical processing of the data was carried out using the StatPlus Pro program package.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

**RESULTS AND DISCUSSION**

Результати аналізу розподілу генотипів за поліморфізмом rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у осіб досліджених груп представлено в таблицях 2–4. В загальній групі всіх обстежених, хворих на РМЗ, незалежно від радіаційного анамнезу розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

The results of the analysis of genotype distribution for rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene in the subjects of the study groups are presented in tables 2–4. In the general group of all examined, patients with breast cancer, regardless of radiation anamnesis, the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation.

Аналогічним чином проводили аналіз для I та II груп хворих. Узагальнені дані аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом rs3803662

Similarly, an analysis was performed for the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups of patients. Summarized analysis of distribution of individual genotypes according to the poly-

**Таблиця 2**

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, аналіз відповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга і визначення частоти варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* серед всіх обстежених осіб, хворих на РМЗ (n = 83).

**Table 2**

The distribution of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene, the analysis of the distribution of genotypes for the Hardy-Weinberg equation and the determination of the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene among all examined patients with breast cancer (n = 83).

Генотип Genotype	Експериментальні Experimental	Очікувані Expected	$\chi^2, p$	Частота алеля p Frequency of allele p	Частота алеля q (V**) Frequency of allele q (V**)
Гомозиготи CC	47	37,78	21,25		
Гетерозиготи CT	18	36,43	p<0,05	0,67	0,33
Гомозиготи TT	18	8,78			
Аналізовані групи Analyzed groups	CC	CT	TT	Варіанти частоти алеля p Frequency options of allele p	Варіанти частоти алеля q (V**) Frequency options of allele q (V**)
CC	4,5*	18	18	0,33	0,67
CT	47	58,17*	18	0,62	0,38
TT	47	18	1,72*	0,84	0,16

Примітки, \* – теоретично очікуваний розподіл генотипу, за умови, що дані інших двох є точними (обраховано для кожного варіанту); \*\* – частота варіантного алеля.  
Notes, \* – the theoretical expected division of the genotype, provided that data of the other two are accurate (calculated for each option); \*\* – the frequency of the variant allele.

**Таблиця 3**

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* і відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб (кількість хворих (%)).

**Table 3**

Distribution of the rs3803662 polymorphism of the *TOX3/LOC643714* gene, the frequency of the variant allele of the gene *TOX3/LOC643714* and the distribution of the genotypes of the Hardy-Weinberg equation among the subjects (number of patients (%)).

Група / group	<i>TOX3/LOC643714</i> генотип / genotype				$\chi^2, p$
	CC	CT	TT	V алель / V allele	
Всі хворі на РМЗ, n=83 All patient with BC, n=83	47 (56,62)	18 (21,68)	18 (21,68)	0,33	21,25; p<0,05
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	21 (50,0)	12 (28,6)	9 (21,4)	0,36	5,99; p<0,05
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC without impact of IR in history, n=42	26 (63,4)	6 (14,6)	9 (22,0)	0,29	17,14; p<0,05
Контрольна група, Україна, n=42 The control group, Ukraine, n=42	18 (53,0)	8 (23,5)	8 (23,5)	0,35	7,99; p<0,05

**Таблиця 4**

Емпіричний та очікуваний розподіл генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі.

**Table 4**

Empirical and expected distribution of genotypes of polymorphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene in patients without breast implantation.

Генотип / genotype	Емпіричні / experimental	Очікувані / expected
Гомозиготи / homozygotes CC	26	20,51
Гетерозиготи / heterozygotes CT	6	16,98
Гомозиготи / homozygotes TT	9	3,51

гена *TOX3/LOC643714* та його відповідності рівнянню Харді–Вайнберга представлено в таблиці 3. В групі обстежених, хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга. В групі хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі, яка за чисельністю складала 49,39 % обстежених, розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга.

Отримані дані, які порівнювали з даними літератури щодо розподілу варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* у досліджених групах, представлені в таблиці 5. Результати аналізу порівняння частот варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* між дослідженими групами та даними літератури [19–21] представлені в таблицях 6–8. Частота гомозиготних носіїв алеля ТТ у хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ, не відрізнялась від такої у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі (21,4 % та 22,0 %, відповідно,  $\chi^2 = 0,79$ ). Частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ, які зазнали дії ІВ, вірогідно відрізнялась від показників контрольної групи без онкопатології з Швеції ( $p = 0,03$ ). Результати представлені в таблиці 7.

Частота гомозиготних носіїв алеля СС і гетерозигот СТ в усіх досліджених групах між собою вірогідно не відрізнялась.

Порівняння контрольної групи з України та контрольних груп за даними літератури виявило недостатню різницю:

- > між групою здорових осіб Російської Федерації та контрольною групою з України ( $\chi^2 = 0,47$ ,  $p = 0,49$ );
- > між групою осіб без онкопатології (Швеція) та контрольною групою з України ( $\chi^2 = 0,07$ ,  $p = 0,79$ );
- > між групою осіб без онкопатології (Велика Британія) та контрольною групою з України ( $\chi^2 = 0,18$ ,  $p = 0,67$ ).

При порівнянні з даними літератури, у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ та групою, які зазнали впливу ІВ, виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89,  $p = 0,02$  (CI 95 % 1,17–7,16) (для порівняння використані дані роботи [19]). У осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелей гена *TOX3/LOC643714* ТТ також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83,  $p = 0,0002$  (CI 95 % 0,82–14,14). (для порівняння використані дані роботи [20]).

morphism rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene and its correspondence to the Hardy–Weinberg equation is presented in Table 3. In the group of breast cancer patients IR exposure in a history the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation. In the group of breast cancer patients without IR impact in history (49.39% of the surveyed), the distribution of genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equation.

The data obtained comparing with the literature data regarding the distribution of a variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene in the study groups are presented in Table 5. Frequency comparison of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene between the study groups and the literature [19–21] are presented in Tables 6–8. Frequency of homozygous carriers in the TT allele in immunocompromised breast cancer patients did not differ from that in patients without an IR effect in anamnesis (21.4% and 22.0%, respectively,  $\chi^2 = 0.79$ ). Frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene in immunocompromised patients was significantly different vs. control group without oncopathology from Sweden ( $p = 0.03$ ). Results are presented in Table 7.

The frequency of homozygous carriers of the allele CC and the CT heterozygote in each of the groups studied was not significantly different.

Comparison of the control group from Ukraine and the control groups according to the literature revealed an incorrect difference:

- > between a group of healthy persons of the Russian Federation and a control group from Ukraine ( $\chi^2 = 0.47$ ,  $p = 0.49$ );
- > between a group of people without cancer (Sweden) and a control group from Ukraine ( $\chi^2 = 0.07$ ,  $p = 0.79$ );
- > between a group of people without cancer (Great Britain) and a control group from Ukraine ( $\chi^2 = 0.18$ ,  $p = 0.67$ ).

When compared with the literature data, homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene and the group exposed to IV showed an increased risk of developing breast cancer: OR = 2.89,  $p = 0.02$  (CI 95% 1.17–7,16) (for comparison the data of the work [19]). In subjects without the influence of IR in history, the carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83,  $p = 0.0002$  (CI 95% 0.82–14.14), (for comparison work data [20] is used).



**Таблиця 5**

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга за даними літератури [19–21] (кількість хворих (%))

**Table 5**

Distribution of rs3803662 of the *TOX3/LOC643714* gene polymorphism, frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* gene and the distribution of genotypes of the Hardy-Weinberg equation according to literature [19–21] (number of patients (%)).

Група / group	<i>TOX3/LOC643714</i> генотип / genotype				p
	CC	CT	TT	V алель / V allele	
Група осіб без онкопатології, Велика Британія, n=373 [21] Group of persons without cancer, United Kingdom, n=373 [21]	217 (58,17)	137 (36,72)	19 (5,09)	0,23	p > 0,05
Група здорових осіб, Швеція, n=1387 [20] Group of persons without cancer, Sweden, n=1387 [20]	780 (56,23)	512 (36,91)	95 (6,84)	0,25	p > 0,05
Група здорових осіб, Російська Федерація, n=174[19] Group of persons without cancer, Russia, n=174 [19]	77 (44,25)	82 (47,12)	15 (8,62)	0,29	p > 0,05
Контрольна група, Україна, n=34 Control group, Ukraine, n=34	18 (53,0)	8 (23,5)	8 (23,5)	0,35	p < 0,05

**Таблиця 6**

Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* TT між групами обстежених осіб.

**Table 6**

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the groups of the examined individuals.

Група / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	$\chi^2$ , p
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	$\chi^2 = 0,79$ ; p = 0,38
Хворі на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29*	–
Контрольна група, Україна, n=34 Control group, Ukraine, n=34	0,35	$\chi^2 = 0,62$ ; p = 0,43

Примітка, \* – вірогідність відмінностей між показниками порівняно з групою хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі.

Notes, \* – the probability of differences between the indicators in comparison with the group of patients with breast cancer without the influence of IV in the history.

При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* TT, які зазнали впливу ІВ, не виявлено підвищення ризику розвитку РМЗ: OR = 0,89, p = 0,83 (CI 95 % 0,30–2,62).

При порівнянні з контрольною групою української популяції у осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* TT не асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 0,65, p = 0,36 (CI 95 % 0,26–1,64).

Таким чином, ми знайшли, що частота мінорного алеля гена *TOX3/LOC643714* у осіб хворих на РМЗ, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, більша, ніж в групі хворих на РМЗ без ІВ в анамнезі ( $\chi^2=5,99$ , p = 0,01). Не знайдено підвищеного ризику розвитку РМЗ у

Comparing with the control group of the Ukrainian population in the exposed to the IR homozygous carriers of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene no increased risk of breast cancer was found: OR = 0.89, p = 0.83 (CI 95% 0.30–2.62).

Comparing with the control group of the Ukrainian population with no IR exposure, the carrier of homozygous minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene is not associated with the risk of breast cancer: OR = 0.65, p = 0.36 (CI 95% 0.26–1.64).

Thus, we higher frequency of the minor allele of the *TOX3/LOC643714* gene in patients with breast cancer who had a history of IR infection than in the group of patients without breast cancer ( $\chi^2 = 5.99$ , p = 0.01). There was no increased risk of the devel-

### Таблиця 7

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* TT між групами обстежених осіб та даними літератури.

#### Table 7

The probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the examined individuals and literature data.

Групи обстежених / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	p
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	p <sub>1</sub> = 0,54; p <sub>2</sub> = 0,03
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29	p <sub>1</sub> = 0,61; p <sub>2</sub> = 0,42
Група здорових осіб, Російська Федерація, n=174[8] Group of persons without cancer, Russia, n=174 [8]	0,29	–
Група здорових осіб, Швеція, n=1387[9] Group of persons without cancer, Sweden, n=1387 [9]	0,25	–

Примітки: p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових, Російська Федерація [19]; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою осіб без онкопатології, Швеція [20].

Notes: p<sub>1</sub> – the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the healthy group, the Russian Federation [19]; p<sub>2</sub> is the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the group of persons without cancer pathology, Sweden [20].

### Таблиця 8

Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *TOX3/LOC643714* TT між групами обстежених осіб та даними літератури [24, 25] щодо здорових осіб Німеччини та США.

#### Table 8

The probability of differences in the frequency of the variant allele of the *TOX3/LOC643714* TT gene between the groups of subjects and the literature [24, 25] for healthy persons in Germany and the USA.

Групи / group	Частота варіантного алеля гена <i>TOX3/LOC643714</i> Frequency of variant gene allele <i>TOX3/LOC643714</i>	p
Хворі на РМЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=42 Patient with BC, who were exposed to the IR, n=42	0,36	p <sub>1</sub> = 0,05; p <sub>2</sub> = 0,03
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=41 Patient with BC without impact of IR in history, n=41	0,29	p <sub>1</sub> = 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,42
Група здорових осіб, Німеччина, n=960 [24] Group of persons without cancer, Germany, n=960 [24]	0,26	–
Група здорових осіб, США, n=738 [25] Group of persons without cancer, USA, n=738 [25]	0,25	–

Примітки: p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Німеччина [24]; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, США [25].

Notes: p<sub>1</sub> – the probability of differences between the indicators of the groups of surveyed persons compared with the group of healthy persons, Germany [24]; p<sub>2</sub> is the probability of differences between the indices of the groups of surveyed persons compared with the group of healthy persons, the USA [25].

гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* TT, які зазнали впливу ІВ (OR = 0,65, p = 0,36).

Підтверджено внесок генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* (ідентифікованих дослідженням GWAS [13, 26]), до спадкової схильності РМЗ в українській популяції. Генетичний поліморфізм rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* асоціював з РМЗ популяції європейського і азіатського походження, але не асоціював з ризиком РМЗ у афро-американській популяції (Black Women's

opment of breast cancer in homozygous carriers of the minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene that were exposed to IR (OR = 0.65, p = 0.36).

Contribution of the genetic polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* (identified by the GWAS [13, 26] study), to hereditary predisposition of breast cancer in the Ukrainian population was confirmed. The genetic polymorphism rs3803662 in the locus *TOX3/LOC643714* associated with the breast cancer population of European and Asian origin, but was not associated with the risk of breast cancer in the

Health Study). У афро-американських жінок з Multiethnic Cohort Study, T алель асоціював з меншим ризиком РМЗ порівняно з іншими етнічними групами [27].

У дослідженні Zhengта співавторів [28] в афро-американських жінок не виявлено асоціації між генетичним поліморфізмом rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* і ризиком розвитку РМЗ.

Siew-Kee Lowта співавтори показали асоціацію генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* з розвитком РМЗ в японській популяції [29].

## ВИСНОВКИ

1. Вперше в Україні визначені частоти поліморфного алеля гена *TOX3/LOC643714* у хворих на РМЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,36), та у хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,29). Частота мінорного алеля гена *TOX3/LOC643714* у осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, достовірно більша, ніж в групі порівняння ( $p = 0,01$ ).
2. У гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ, виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR = 2,89,  $p = 0,02$  (CI 95% 1,17–7,16) (для порівняння використані дані роботи Т. V. Gorodnova).
3. Угомозиготних носіїв мінорних алелів без впливу ІВ в анамнезі гена *TOX3/LOC643714* ТТ також асоціюється з ризиком виникнення РМЗ: OR = 3,83,  $p = 0,0002$  (CI 95% 0,82–14,14); (для порівняння використані дані роботи S. Butt).
4. При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена *TOX3/LOC643714* ТТ, які зазнали впливу ІВ, не виявлено підвищення ризику розвитку РМЗ: OR = 0,65,  $p = 0,36$  (CI 95% 0,26–1,64).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Martin A.-M., Weber B. L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2000. Vol. 92, no. 14. P. 1126-1135.
2. Татосьян А. Г. Онкогены. Канцерогенез: сборник обзорных статей. Москва: Научн. Мир, 2000. С. 57-74.
3. Ляхович В. В., Коваленко С. П. Молекулярно-генетические подходы в современной онкологии - реальности и перспективы. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2007. № 11. С. 3-7.
4. Croce C. M. Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, no. 5. P. 502-511.
5. Введение в радиационную тиреодологию / под ред. А. Н. Коваленко, В. Е. Афанасьева, А. Н. Самойлова. Киев : Томирис-Н, 2006. 616 с.

black American women (Black Women's Health Study). In African-American women with the Multiethnic Cohort Study, T allele was associated with a lower risk of breast cancer vs. other ethnic groups [27].

In a study by Zheng and co-authors [28], African American women no association was found between the genetic polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* and the risk of breast cancer.

Siew-Kee Low and co-authors showed the association of the rhizome polymorphism rs3803662 at the locus *TOX3/LOC643714* with the development of breast cancer in the Japanese population [29].

## CONCLUSIONS

1. For the first time in Ukraine, the frequency of polymorphic allele of the *TOX3/LOC643714* gene in breast cancer patients exposed to IR due to the Chernobyl accident (0.36) and in breast cancer patients without IR history (0.29) were determined. Frequency of the minor allele of the *TOX3/LOC643714* gene in subjects with a history of IR exposure is significantly higher vs. the comparator group ( $p = 0.01$ ).
2. In the homozygous carriers of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene that were exposed to IR, an increased risk of breast cancer was detected: OR = 2.89,  $p = 0.02$  (CI 95% 1.17–7.16) (for comparison used data of the work of T.V Gorodnova).
3. Homozygous carrier state of minor alleles of the *TOX3/LOC643714* TT gene with no IR exposure in the history is also associated with the risk of breast cancer: OR = 3.83,  $p = 0.0002$  (CI 95% 0.82–14.14); (for comparison the data of S. Butt were used).
4. Comparison with the control group of the Ukrainian population in the homozygous carriers of the minor axis of the *TOX3/LOC643714* TT gene, which was exposed to the IR, did not show an increase in the risk of development of breast cancer: OR = 0.65,  $p = 0.36$  (CI 95% 0.26–1.64).

## REFERENCES

1. Martin A-M, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(14):1126-35.
2. Tatosayn AG. [Oncogen]. In:[Carcinogenesis]:a collection of review articles. Moscow: Science Peace; 2000. p. 57-74. Russian.
3. Lyakhovich W, Kovalenko SP.[Molecular genetic approaches in modern oncology - realities and prospects]. Molecular biological technologies in medical practice. 2007;(11):3-7. Russian.
4. Croce CM. Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008;358(5):502-11.
5. Kovalenko AN, Afanasyev DE, Samoilov AA, editors. [Introduction to radiation tiroidology]. Kyiv: Tomiris-H; 2006. 616 p. Russian.

6. Гончарова И. А., Фрейдин М.Б., Тахауов Р. М., Карпов А. Б. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия радиации на геном, и индивидуальная радиочувствительность человека. Сибирский медицинский журнал. 2003. № 5. С. 78-83.
7. Литвяков Н. В., Фрейдин М. Б., Тахауов Р. М., Агеева А. М., Волкова Н. М., Иванина П. В., Гончарик О. О., Васильева Е. О., Скобельская Е. В., Карпов А. Б. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия. Экологическая генетика. 2009. Т. VII, № 4. С. 23-33.
8. Dorfman H. D., Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis: Mosby, 1998. 1261 p.
9. Antoniou A. C., Easton D. F. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. Genet. Epidemiol. 2003. Vol. 25. P.190-202.
10. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC, 2013. 468 p.
11. O'Flaherty E., Kaye J. TOX defines a conserved subfamily of HMG-box proteins. BMC Genomics. 2003. Vol. 4. P. 13-22.
12. Yuan S. H., Qiu Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 2909-2914.
13. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., Pharoah P. D., Thompson D., Ballinger D. G. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007. Vol. 447. P. 1087-1093.
14. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J., Gudjonsson S. A. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat. Genet. 2007. Vol. 39. P. 865-869.
15. Low S. K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013. Vol. 8. P. e76463.
16. He X., Yao G., Li F., Li M., Yang X. Risk-association of five SNPs in TOX3/LOC643714 with breast cancer in southern China. Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 2130-2141.
17. Ruiz-Narvez E. A. Rosenberg L., Cozier Y. C., Cupples L. A., Adams-Campbell L. L., Palmer J. R. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 locus and risk of breast cancer in African-American women. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19. P. 1320-1327.
18. Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V. et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. Malignant Tumours. 2015. Vol. 2. P. 3-12
19. Gorodnova T. V., Kuligina E. Sh., Yanus G. A., Katanugina A. S., Alysheva S. N., Togo A. V., Imyanitov E. N. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women. Cancer Genet. Cytoenet. 2010. Vol. 199. P. 69-72.
20. Butt S., Harlid S., Borgquist S., Ivarsson M., Landberg G., Dillner J., Carlson J., Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. BMC Res. Notes. 2012. Vol. 5. P.414.
6. Goncharova IA, Freydin MB, Takhauov RM, Karpov AB. [Molecular genetic approaches used to assess the effect of radiation on the genome, and individual human radiosensitivity]. Siberian Medical Journal. 2003;(5):78-83. Russian.
7. Litvyakov NV, Freydin MB, Takhauov RM, Ageeva AM, Volkova NM, Ivanina PV, Goncharik OO, Vasilieva EO, Skobelskaya EV, Karpov AB. [Interrelation of gene polymorphism with risk of development of malignant neoplasms under conditions of low-level radiation exposure]. Ecological genetics. 2009;VII(4):23-33. Russian.
8. Dorfman HD, Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis : Mosby; 1998. 1261 p.
9. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. Genet Epidemiol. 2003;25:190-202.
10. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC; 2013. 468 p.
11. O'Flaherty E, Kaye J. TOX defines a conserved subfamily of HMG-box proteins. BMC Genomics. 2003;4:13-22.
12. Yuan SH, Qiu Z, Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. Proc Natl Acad Sci. USA. 2009;106:2909-14.
13. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007;447:1087-93.
14. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat Genet. 2007;39:865-9.
15. He X, Yao G, Li F, Li M, Yang X. Risk-association of five SNPs in TOX3/LOC643714 with breast cancer in southern China. Int J Mol Sci. 2014;15:2130-41.
16. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013;8:e76463.
17. Ruiz-Narvez EA, Rosenberg L, Cozier YC, Cupples LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 locus and risk of breast cancer in African-American women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:1320-7.
18. Bateneva EI, Meshcheryakov AA, Krokhina OV, Petrovsky AV, Ragimov AA, Kadochnikova VV, et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. Malignant Tumours. 2015;2:3-12.
19. Gorodnova TV, Kuligina ESh, Yanus GA, Katanugina AS, Alysheva SN, Togo AV, Imyanitov EN. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women. Cancer Genet. Cytoenet. 2010;199:69-72.
20. Butt S, Harlid S, Borgquist S, Ivarsson M, Landberg G, Dillner J, Carlson J, Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. BMC Res Notes. 2012;5:414.

21. Latif A., Hadfield K. D., Roberts S. A., Shenton A., Lalloo F., Black G. C. et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. *J. Med. Genet.* 2010. Vol. 47. P.126-131.
22. Clerget-Darpoux F., Lyonnet S., Broet P. Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases. In: ESHGCOURSE. CHU: Facultede Medecine France. 2009.
23. Бабич П.Н., ЧубенкоА.В., Лапач С.Н. Применение современных статических методов в практикееклинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов:понятие, вычисление и интерпретация. *Український медичний часопис.* 2005. Т.46, №2. С.113-119.
24. Barzan D., Veldwijk M. R., Herskind C., Li Y., Zhang B., Sperk E. et al. Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. *Eur. J. Hum.Genet.*2013. Vol. 21 P.1286-1292.
25. Tamimi R. M., Laggiou P., Czene K., Liu J., Ekbohm A., Hsieh C. C. et al. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control.*2010. Vol. 21. P.689-696.
26. Thomas G., Jacobs K. B., Kraft P., Yeager M., Wacholder S., Cox D. G. et al. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41. P. 579-584.
27. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J., Gudjonsson S. A. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptorpositive breast cancer. *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39, no. 7. P. 865-869.
28. Zheng W., Cai Q., Signorello L. B., Cai Q., Signorello L. B., Long J., Hargreaves M. K., Deming S. L. et al. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18, no. 10. P. 2761-2764.
29. Low S. K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, no. 10. P. e76463. doi: 10.1371/journal.pone.0076463.
21. Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Lalloo F, Black GC, et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. *J Med Genet.* 2010;47:126-31.
22. Clerget-Darpoux F, Lyonnet S, Broet P. Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases. In: ESHG COURSE. CHU: Faculte de Medecine France; 2009.
23. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. [Application of modern static methods in the practice of clinical research. The message is third. The odds ratio: concept, calculation and interpretation]. *Ukrainian medical journal.* 2005;46(2):113-9. Russian.
24. Barzan D, Veldwijk MR, Herskind C, Li Y, Zhang B, Sperk E, et al. Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. *EurJ Hum Genet.* 2013;21:1286-92.
25. Tamimi RM, Laggiou P, Czene K, Liu J, Ekbohm A, Hsieh CC, et al. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2010;21:689-96.
26. Thomas G, Jacobs KB, Kraft P, Yeager M, Wacholder S, Cox DG, et al. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). *Nat Genet.* 2009;41:579-84.
27. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor positive breast cancer. *Nat Genet.* 2007;39(7):865-9.
28. Zheng W, Cai Q, Signorello LB, Cai Q, Signorello LB, Long J, Hargreaves MK, Deming SL, et al. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(10):2761-64.
29. Low SK, Takahashi A, Ashikawa K, Inazawa J, Miki Y, Kubo M, et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population. *PLoS One.* 2013;8(10):e76463. doi: 10.1371/journal.pone.0076463.

*Стаття надійшла до редакції 24.08.2017*

*Received: 24.08.2017*