

ISSN 2224-5227

2015 • 5

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ  
**БАЯНДАМАЛАРЫ**

**ДОКЛАДЫ**

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**REPORTS**

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.

PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор  
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор  
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 3000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz>, [reports-science.kz](http://reports-science.kz)

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015 г.

E d i t o r i n c h i e f

**M.Zh. Zhurinov**, academician of NAS RK

Editorial board:

**S.M. Adekenov** (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

**V.V. Goncharuk**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

**Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.**

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> [reports-science.kz](http://reports-science.kz)

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

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 303 (2015), 120 – 127

UDC 577.212

**VARIABILITY OF THE TOX3 GENE AND HORMONE RECEPTOR  
STATUS OF BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN POPULATION**

**A.S. Neupokoyeva, D.D. Mukushkina, A.O. Abayldayev, T.N. Miroshnik,  
A.K. Khanseitova, T.S. Balmukhanov, N.A. Aitkhozhina**

Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan  
[cherusheva\\_a@mail.ru](mailto:cherusheva_a@mail.ru)

**Key words:** breast cancer, *TOX3* gene, polymorphism, hormone receptor status of breast cancer, Kazakhstan population

**Abstract.** Search of the associations of the single nucleotide polymorphisms in rs3803662, rs12443621 and rs8051542 of the *TOX3* gene with breast cancer (BC) was performed in the Kazakh and Russian ethnic groups of Kazakhstan. Statistically significant differences in the allele frequency of the rs8051542 were revealed between the group of patients with estrogen-positive (ER+), progesterone-positive (PR+) and ER+/PR+/HER2- tumor status and the control group of the Kazakh population ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ ;  $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ ;  $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , respectively). Differences were also found in the genotypes distribution in patients from Kazakh ethnic group with progesterone-negative (PR-) breast cancer compared with healthy individuals, and, according to the statistical characteristics ( $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ ), C/T genotype can be regarded as protective. The risk G allele of rs12443621 has been shown to associate with breast cancer in women before the age of 60 from the Russian ethnic group ( $p = 0.02$ ,  $\chi^2 = 5.57$ ).

УДК 577.212

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНА TOX3 И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КАЗАХСТАНА**

**Неупокоева А.С., Мукушкина Д.Д., Абайлдаев А.О., Мирошник Т.Н.,  
Хансеитова А.К., Балмуханов Т.С., академик НАН РК Н.А. Айтхожина**

РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина»  
КН МОН РК, г. Алматы

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ген *TOX3*, полиморфизм, гормональный статус опухоли, популяции Казахстана

**Аннотация.** Проведен поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в участках rs3803662, rs12443621 и rs8051542 гена *TOX3* с раком молочной железы (РМЖ) в казахской и русской этнических группах Республики Казахстан. В результате проведенного исследования выявлены статистически достоверные различия во встречаемости аллелей в полиморфном сайте rs8051542 гена *TOX3* между группой пациентов с эстроген-позитивным (ER+), прогестерон-позитивным (PR+) и ER+/PR+/HER2- статусом опухоли и контрольной выборкой казахской популяции ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ ;  $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ ;  $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , соответственно). Также обнаружены различия в распределении генотипов в группе пациентов казахской национальности с прогестерон-отрицательным (PR-) РМЖ по сравнению со здоровыми лицами, и, в соответствии со статистическими показателями ( $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ ), генотип C/T может рассматриваться как протективный. В русской этнической группе выявлена ассоциация рискованного типа аллеля G локуса rs12443621 с РМЖ у женщин моложе 60 лет ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.57$ ).

**Введение**

В последнее десятилетие рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женщин в Казахстане и четвертое место по оценке показателей смертности. Ежегодно в Казахстане выявляется свыше трех тысяч случаев этого вида рака.

В настоящее время известно множество причин как экзогенного, так и эндогенного характера, повышающих риск развития РМЖ. Так, показано, что по мере старения населения повышается риск новообразований, а риск развития РМЖ увеличивается в 5,8 раз. Установленным фактором

риска также является гиперэстрогения, в развитие которой большой вклад вносит современный образ жизни, в том числе малое количество родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности грудного вскармливания, переедание, недостаток физической нагрузки и другие внешние факторы, нарушающие эндокринные процессы [1].

Среди прочих эндогенных факторов особо следует выделить влияние генетической составляющей. Все изученные высокопенетрантные гены, ассоциированные с раком, играют важную роль в поддержании целостности генома. Самыми известными являются *BRCA1* и *BRCA2*. Эти гены играют ключевую роль в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, транскрипции и ремоделировании хроматина. Однако, их вклад в частоту наследственных заболеваний РМЖ составляет только около 20% [2]. Вклад в его возникновение других генов является предметом изучения, так как предполагается, что предрасположенность к злокачественным новообразованиям могут модифицироваться не только соматическими мутациями, но и аллельными полиморфизмами низкопенетрантных генов.

Одним из таких полиморфных генов является *TOX3* - один из первых низкопенетрантных генов, ассоциированных с РМЖ, который был обнаружен в результате полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Широко изучается ассоциации уровня экспрессии *TOX3* с отдельными молекулярными подтипами и иммуногистохимическими характеристиками опухоли. Так, обнаружено, что во многих случаях РМЖ ген *TOX3* амплифицирован и сверхэкспрессирован, особенно при раннем проявлении заболевания, причем повышенная экспрессия ассоциируется с эстроген-позитивным (ER+) и прогестерон-позитивным (PR+) статусом опухоли, наличием метастаз в лимфатических узлах, а также с ухудшением прогноза выживаемости [3]. В результате анализа тканей опухолей молочной железы и яичников получены данные по обратной корреляции экспрессии генов *TOX3* и *BRCA1* [4].

Белок, кодируемый геном *TOX3*, относится к семейству транскрипционных факторов, в состав которого входит блок высокой мобильности HMG-box. Он вовлечен в кальций-зависимую регуляцию транскрипции [5] и, взаимодействуя с несколькими транскрипционными факторами, обеспечивает защиту от клеточной смерти путем индукции антиапоптотических и репрессии проапоптотических транскриптов. Обнаружена также его ассоциация с хроматином в районе эстроген-чувствительного С3 промотора [6].

Первые полногеномные поиски ассоциаций GWAS (genome-wide association study) выявили три основных полиморфных локуса гена *TOX3* - rs12443621, rs8051542, rs3803662 - с высокой степенью ассоциированности с риском РМЖ в европейской и некоторых западно-азиатских популяциях. Участок rs3803662, расположенный на расстоянии 8 тпн от гена *TOX3*, оказался вторым по силе локусом, величина достоверности P для которого по данным GWAS равняется  $1 \cdot 10^{-36}$  [2]. Предполагается, что вариации в локусе rs3803662 могут влиять на экспрессию генов, расположенных далеко за пределами *TOX3*, так как локус находится в регионе с открытой конформацией хроматина, т.е. транскрипционно-активном регуляторном участке генома [7]. Обнаружено также, что этот локус находится внутри блока неравновесного сцепления (LD - linkage disequilibrium), который включает в себя 5'-конец гена *TOX3* с двумя другими ассоциированными с РМЖ полиморфизмами: rs12443621 и rs8051542 [2].

Целью настоящего исследования явилось определение возможности использования полиморфных локусов rs3803662, rs12443621, rs8051542 в качестве молекулярных маркеров РМЖ с учетом гормонального статуса и подтипов опухоли в казахской и русской этнических группах Казахстана.

**Материалы и методы.** Анализ распределения генотипов и частот аллелей полиморфных участков rs3803662, rs12443621, rs8051542 гена *TOX3* среди двух основных этнических групп РК – казахи и русские - выполнен методом «случай-контроль».

В исследовании участвовали 677 женщин с диагнозом РМЖ, из них 380 женщин казахской и 297 женщин русской национальности, средний возраст которых составил  $49,8 \pm 10,9$  и  $53,9 \pm 11,7$ , соответственно. Контрольная группа включала 639 практически здоровых женщин без клинических проявлений онкологических заболеваний в семейном анамнезе, в которую вошли 355 женщин казахской и 284 женщины русской национальности (средний возраст  $49,29 \pm 6,9$  и  $49,8 \pm 7,2$ , соответственно).

Забор крови пациентов с РМЖ, классификация опухолей по системе TNM и иммуногистохимический анализ проводился на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ

РК, Алматы и Алматинского онкологического диспансера. Забор образцов крови контрольной группы осуществлялся в Городском центре крови, Алматы. От каждого донора было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови с использованием набора «Qiagen», США в соответствии с рекомендуемыми протоколами.

Тестирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) с использованием олигонуклеотидных праймеров, специфичных к участкам гена *TOX3*: rs3803662 (F 5'-TTGTCATCCAAAGCACCAAC-3' и R 5'-GGCTGAACAATGAAAGCTGA-3'), rs8051542 (F 5'-GGAAGTCACATCGCATCAAA-3' и R 5'-TCGAATGCCGATTAACCTGGT-3') и rs12443621 (F 5'-TTGACGTTTTATATGCATTAGGC-3' и R 5'-AGGCCSSAATAATTTGGAAT-3'). Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбирались с использованием программы Primer 3 (v.0.4.0).

Полимеразную цепную реакцию проводили в 10 мкл амплификационной смеси, которая включала в себя следующие компоненты: 60 mM Трис-НСI (pH 8,8); 166 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,1% Tween-20; 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>; по 4 пМ каждого из праймеров и смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) по 0,2 mM каждого, *Taq*-ДНК полимеразы (5 ед/мкл). Реагенты для полимеразной цепной реакции были получены от фирмы «СибЭнзим» (Россия). В работе использовали амплификатор Т-100 фирмы «BioRad». Оптимизация и отработка условий ПЦР реакции проводилась индивидуально для каждого локуса исследуемых генов при градиентном спектре температур для подбора оптимальной температуры для каждой пары праймеров. Рестрикцию продуктов ПЦР проводили соответствующей эндонуклеазой рестрикции («СибЭнзим») в течение 3 часов. Температурные режимы амплификации, а также соответствующие эндонуклеазы рестрикции приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Температурный режим амплификации и рестриктаза для трех полиморфных локусов гена *TOX3*

Локус	Температурный режим амплификации	Рестриктаза
rs3803662	95 <sup>0</sup> С – 3 мин, 35 циклов (95 <sup>0</sup> С – 30 с, 62 <sup>0</sup> С – 40 с, 72 <sup>0</sup> С – 30 с), 72 <sup>0</sup> С – 5 мин	<i>Bst</i> MAI
rs8051542	95 <sup>0</sup> С – 3 мин, 35 циклов (95 <sup>0</sup> С – 30 с, 64 <sup>0</sup> С – 30 с, 72 <sup>0</sup> С – 30 с), 72 <sup>0</sup> С – 3 мин	<i>Fok</i> I
rs12443621	95 <sup>0</sup> С – 3 мин, 35 циклов (95 <sup>0</sup> С – 30 с, 59 <sup>0</sup> С – 30 с, 72 <sup>0</sup> С – 40 с), 72 <sup>0</sup> С – 3 мин	<i>Bse</i> 3DI

Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 8%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской в растворе бромистого этидия и визуализацией в УФ в геледокументирующей системе GelDoc фирмы «BioRad» (США).

Достоверность различий (критерий  $\chi^2$ ), показатель отношения шансов OR (odds ratio) и доверительный интервал (95% CI) рассчитывали при помощи программы Statistica 2005. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых популяциях проверяли на соответствие распределению Харди-Вайнберга.

### Результаты и обсуждение.

В процессе исследования были определены генотипы трех полиморфных сайтов изучаемого гена, продукты амплификации и рестрикции которых приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Продукты амплификации и рестрикции трех полиморфных локусов гена *TOX3*

Локус	ПЦР-фрагмент (пн)	Размеры рестрицированных сайтов
rs3803662	202	С аллель – 202 пн, Т аллель – 123 пн, 79 пн
rs8051542	241	С аллель – 241 пн, Т аллель 149 пн, 92 пн
rs12443621	212	Г аллель – 212 пн, А аллель - 178 пн, 34 пн

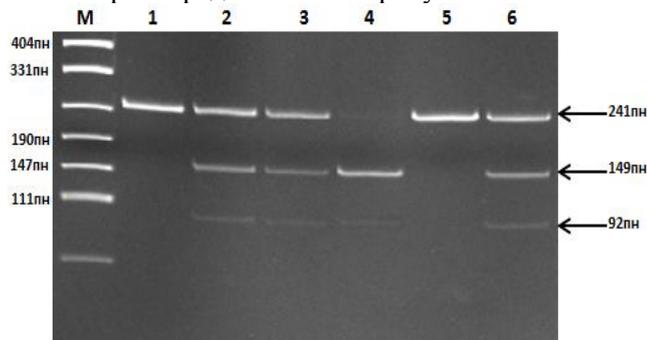
По данным генотипирования локусов rs8051542, rs3803662, rs12443621 был проведен статистический анализ как для общих выборок, так и для выборок, образованных в результате стратификации опухолей на подтипы, а также разделения исследуемых на возрастные категории. Данные статистического анализа для неразделенных групп русской и казахской популяций приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Частоты аллелей и распределение генотипов в трех полиморфных локусах гена *TOX3* среди больных РМЖ и в контроле в казахской и русской этнических группах

Аллель, генотип	РМЖ n = 339	Контроль n = 344	$\chi^2$	p	OR	95% CI
rs8051542						
Казахская этническая группа						

С	459 (0,677)	483 (0,702)	1	0,32	0,89	0,71 – 1,12
Т	219 (0,323)	205 (0,298)			1,12	0,89 – 1,41
С/С	157 (0,463)	169 (0,491)	1,14	0,57	0,89	0,66 – 1,21
С/Т	145 (0,428)	145 (0,422)			1,03	0,76 – 1,39
Т/Т	37 (0,109)	30 (0,087)			1,28	0,77 – 2,13
Русская этническая группа						
С	285 (0,561)	312 (0,574)	0,17	0,68	0,95	0,74 – 1,21
Т	223 (0,439)	232 (0,426)			1,05	0,82 – 1,34
С/С	83 (0,327)	87 (0,320)	1,14	0,57	1,03	0,72 – 1,49
С/Т	119 (0,469)	138 (0,507)			0,86	0,61 – 1,21
Т/Т	52 (0,205)	47 (0,173)			1,23	0,80 – 1,91
rs3803662						
Казахская этническая группа						
С	397 (0,584)	396 (0,576)	0,1	0,76	1,03	0,83 – 1,28
Т	283 (0,416)	292 (0,424)			0,97	0,78 – 1,20
С/С	122 (0,359)	119 (0,346)	0,12	0,94	1,06	0,77 – 1,45
С/Т	153 (0,450)	158 (0,459)			0,96	0,71 – 1,30
Т/Т	65 (0,191)	67 (0,195)			0,98	0,67 – 1,43
Русская этническая группа						
С	343 (0,700)	374 (0,685)	0,27	0,6	1,07	0,82 – 1,40
Т	147 (0,300)	172 (0,315)			0,93	0,72 – 1,21
С/С	119 (0,486)	134 (0,491)	2,05	0,36	0,98	0,69 – 1,38
С/Т	105 (0,429)	106 (0,388)			1,18	0,83 – 1,68
Т/Т	21 (0,086)	33 (0,121)			0,68	0,38 – 1,21
rs12443621						
Казахская этническая группа						
А	304 (0,458)	285 (0,418)	2,18	0,14	1,18	0,95 – 1,46
Г	360 (0,542)	397 (0,582)			0,85	0,69 – 1,05
А/А	74 (0,223)	65 (0,191)	2,08	0,35	1,22	0,84 – 1,77
А/Г	156 (0,470)	155 (0,455)			1,06	0,79 – 1,44
Г/Г	102 (0,307)	121 (0,355)			0,81	0,58 – 1,11
Русская этническая группа						
А	243 (0,486)	293 (0,527)	1,77	0,18	0,85	0,67 – 1,08
Г	257 (0,514)	263 (0,473)			1,18	0,93 – 1,50
А/А	61 (0,244)	80 (0,288)	1,71	0,42	0,80	0,54 – 1,18
А/Г	121 (0,484)	133 (0,478)			1,02	0,73 – 1,44
Г/Г	68 (0,272)	65 (0,234)			1,22	0,83 – 1,81

**Полиморфизм в локусе rs8051542.** В результате исследований были получены электрофореграммы с продуктами амплификации и рестрикции для полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3*, одна из которых представлена на рисунке 2.



М – маркер молекулярной массы, дорожки: 1,5 – генотип С/С; 2,3,6 – генотип С/Т; 4 – генотип Т/Т  
Рисунок 1– Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3*

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, для общих выборок казахов и русских достоверных различий в распределении генотипов и частот аллелей между пациентами и здоровой группой не обнаружено. Во всех изученных этнических группах контрольная выборка и группа больных РМЖ соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

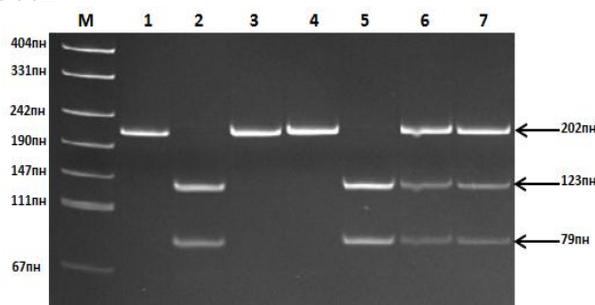
Однако, при разделении пациентов в соответствии с эстрогеновым (ER+/-), прогестероновым

(PR+/-) и HER2+/- статусом опухолей выявлены ассоциации с риском РМЖ в казахской популяции. Так частота минорного Т аллеля в группе больных статистически значимо превышало частоту данного аллеля в контрольной выборке при ER+ ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ , OR=1.34; 95% CI: 1.00–1.79), PR+ ( $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ , OR=1.45; 95% CI: 1.06–1.96) опухолях, а также для ER+/PR+/HER2- типа РМЖ ( $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , OR=1.47; 95% CI: 1.03–2.11). Использование доминантной модели также показало, что комбинация генотипов С/Т+Т/Т имеет рисковый характер для РМЖ с PR+ статусом опухоли ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.14$ , OR=1.63; 95% CI: 1.07–2.49).

Анализ распределения генотипов в казахской группе больных РМЖ с ER- статусом опухоли показал, что частота встречаемости генотипа С/Т достоверно ниже в группе пациентов по сравнению со здоровой выборкой. Величина отношения шансов OR=0,41 (95% CI: 0.21–0.81,  $p=0.03$ ,  $\chi^2=7,05$ ), характеризует данный генотип как протективный. Распределение аллелей и генотипов в группе пациентов не укладывалось в равновесие Харди-Вайнберга.

Результаты исследования, описывающие распространенность полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3* при РМЖ, полученные в мировых популяциях носят неоднозначный характер. Положительная ассоциация локуса rs8051542 как с ER+ и PR+, так и ER- и PR- РМЖ, а также с повышенным риском возникновения отдаленных метастазов была обнаружена в популяции тунисских женщин [8]. Ассоциация только с ER+ статусом опухоли выявлена в южно-китайской популяции, а также в популяции китайских женщин Шанхая [9, 10, 11]. Однако в изученной африканской популяции ассоциаций полиморфизма с подтипами РМЖ не выявлено [12].

**Полиморфизм в локусе rs3803662.** На рисунке 1 представлена электрофореграмма для полиморфного локуса rs3803662.



М – маркер молекулярной массы; дорожки: 1,3,4 – генотип С/С; 2,5 – генотип Т/Т; 6,7 – генотип С/Т  
Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов ПЦР- ПДРФ полиморфного локуса rs3803662 гена *TOX3*

Результаты генотипирования гена в казахской и русской этнической группе не выявили статистически значимых различий между пациентами и контрольной группой (таблица 3). Распределение генотипов и аллелей в двух контрольных популяциях соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

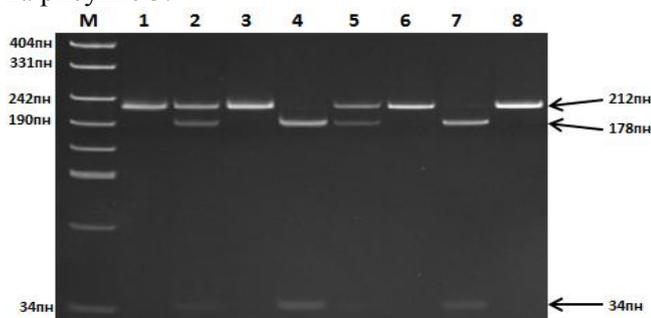
Изучение ассоциаций rs3803662 с РМЖ в мировых популяциях показало неоднозначные результаты. Обнаружено, что наличие минорного аллеля в данном полиморфном сайте повышал риск РМЖ среди носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [13]. В ходе широкомасштабного исследования в большой популяции европейских женщин, проведенного Международной ассоциацией по изучению РМЖ (Breast Cancer Association Consortium), обнаружено, что полиморфизм в сайте rs3803662 ассоциирован со всеми типами РМЖ, но ассоциация с ER+ и люминальным типом (ER+/PR+/HER2-) оказалась сильнее чем с ER- и тройным негативным раком [14]. В других работах показано, что носительство рискованного аллеля Т локуса rs3803662 коррелирует с худшей выживаемостью при РМЖ люминального типа А, а также чаще наблюдалось при дольковой карциноме и диагнозе рака ранее 60 лет [3, 15]. Данные об ассоциированности rs3803662 с РМЖ подтверждаются GWAS-исследованиями в популяциях китайских [11], японских [16] и сардинских женщин [17]. В то же время, в популяции афро-американских женщин минорный Т аллель имел протективный характер [7], а изучение аналогичной популяции другими авторами не выявило ассоциации между полиморфизмом rs3803662 и РМЖ [12, 18]. Также не обнаружено какого-либо эффекта полиморфизма в когортах южно-китайских [9], тунисских [8], испанских женщин [19].

Исследования, проведенные на культуре клеток с целью выяснения молекулярных основ

ассоциации этого полиморфизма с РМЖ, показали, что наличие минорного аллеля rs3803662 коррелирует с понижением экспрессии гена *TOX3* в клетках РМЖ по сравнению с нормальной тканью, в том числе в клетках ER+ опухоли. [3, 20].

В соответствии с полученными нами результатами данный полиморфизм не может быть использован как маркер РМЖ ни в казахской, ни в русской этнических группах Казахстана

**Полиморфизм локуса rs12443621.** Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции представлена на рисунке 3.



М – маркер молекулярной массы; дорожки: 1,3,5,8 – генотип G/G; 2,5 – генотип A/G; 3,6,8 – генотип A/A  
Рисунок 3 – Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного варианта rs12443621 гена *TOX3*

В результате анализа не обнаружено статистически значимых различий ни в казахской, ни в русской популяциях. В подгруппах пациентов с различным гормональным статусом опухоли по сравнению с контрольной выборкой статистически достоверных различий в распределении генотипов и частот аллелей также не выявлено. Во всех изученных группах контрольная выборка и группа больных РМЖ соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

При разделении пациентов и здоровых лиц русской этнической группы на возрастные категории обнаружено статистически достоверное повышение риска развития РМЖ у носителей мутантного G аллеля среди женщин младше 60 лет ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.57$ ,  $OR=1.41$ ; 95%CI:1.06–1.87).

При изучении полиморфизма rs12443621 на выборках различного этнического происхождения данный локус был определен как рискованной для общей выживаемости пациентов с РМЖ в когорте американских женщин с начальной стадией заболевания [21]. Также в результате исследования на смешанной этнической группе было выявлено, что присутствие хотя бы одного рискованного аллеля полиморфизма rs12443621 гена *TOX3* ассоциировано с увеличением маммографической плотности молочной железы – еще одного рискованного фактора развития РМЖ [22]. В общей китайской популяции генотип A/G+G/G был статистически значимо ассоциирован с ER-позитивным РМЖ по сравнению с генотипом A/A [23], в то время как в популяциях южно-китайских, Шанхайских и тунисских женщин ассоциаций не обнаружено [11,9,8].

Таким образом, по результатам нашего исследования в казахской популяции выявлены статистически достоверные различия в частоте аллелей в полиморфном сайте rs8051542 гена *TOX3* между группами пациентов с РМЖ, имеющих ER+, PR+ и ER+/PR+/HER2- статус опухоли и здоровой выборкой. Генотип C/T для группы больных казашек с PR- статусом РМЖ определялся как протективный. В русской этнической группе выявлена ассоциация рискованного типа аллеля G локуса rs12443621 с РМЖ у женщин моложе 60 лет.

Значения статистических различий по частоте встречаемости аллелей и распределению генотипов указывают на возможность рассматривать данные полиморфизмы в качестве потенциальных геномных маркеров риска РМЖ в казахской и русской этнических группах Республики Казахстан.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. - 2010. - Т.11. - №4. - С. 203-216.
- [2] Nathanson K.L. et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P.552 - 556.
- [3] Gudmundsdottir E.Th., Barkardottir R.B., Arason A., Gunnarsson H., Laufey et al. The risk allele of SNP rs3803662 and the mRNA level of its closest genes *TOX3* and *LOC643714* predict adverse outcome for breast cancer patients // BMC Cancer. - 2012. - Vol. 12. - doi:10.1186/1471-2407-12-621.

- [4] Shan J. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness // *Cancer Res.* – 2013. – V. 73 (9). – P. 2840-2849.
- [5] Shauna H. Yuan, Qiub Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106(8). – P. 2909–2914.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TOX3>
- [7] Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // *Nature Genet.* – 2007. – V. 39. – P. 865-869.
- [8] Shan J., Mahfoudh W., Dsouza S.P., Hassen E., Bouaouina N. et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS) breast cancer susceptibility loci in Arabs: susceptibility and prognostic implications in Tunisians // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 135. – P. 715–724.
- [9] 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.
- [10] Long J., Cai Q., Shu X.O., Qu S., Li C. et al. Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, e1001002.
- [11] Long J., Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., Zheng Y., Li G, et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 2357–2365.
- [12] Zheng W., Qiuyin Cai Q., Lisa B. Signorello L.B. Long J., Hargreaves M.K. et al. Evaluation of 11 Breast Cancer Susceptibility Loci in African-American Women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 2761–2764.
- [13] Antoniou A.C., Beesley J., McGuffog L., Sinilnikova O.M., Healey S. et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70(23). – P. 9742–9754.
- [14] Broeks A., Schmidt M.K., Sherman M.E., Couch FJ., Hopper J.L. et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20 (16). – P. 3289–3303.
- [15] Huijts P., Vreeswijk M., Kroeze-Jansema K., Jacobi C., Seynaeve C. et al. Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases // *Breast Cancer Research.* – 2007. – doi:10.1186/bcr1793.
- [16] 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 // *PlosOne.* – 2013. – Vol. 8 (10).
- [17] Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I. et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population // *BMC Cancer.* – 2015. – doi 10.1186/s12885-015-1392-9.
- [18] Cozier Y.C., Ruiz-Narváez E.A., McKinnon C.J., Berman J.S., Rosenberg L. et al. 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.
- [19] Slattery M.L., Baumgartner K.B., Giuliano A.R., Byers T., Herrick J.S., Wolff R.K. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 129. – P. 531–539.
- [20] Riaz M., Berns E.M., Sieuwerts A.M., Ruigrok-Ritstier K., de Weerd V et al. Correlation of breast cancer susceptibility loci with patient characteristics, metastasis-free survival, and mRNA expression of the nearest genes // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 133(3). – P. 843–851.
- [21] Bayraktar S., Thompson P.A., Yoo S.Y., Do K.A., Sahin A.A. et al. The relationship between eight GWAS-identified single-nucleotide polymorphisms and primary breast cancer outcomes // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18(5). – P. 493-500.
- [22] Woolcott C.G., Maskarinec G., Haiman C.A., Verheus M., Pagano I.S. et al. Association between breast cancer susceptibility loci and mammographic density: the Multiethnic Cohort // *Breast Cancer Research.* – 2009. – Vol. 11 (1). – doi: 10.1186/bcr2229.
- [23] Liang J., Chen P., Hu Z., Shen H., Wang F. et al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 (*TNRC9*) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 124. – P. 237–241.

## REFERENCES

- [1] Kuligina E.S. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. *Practical Oncology*, 2010, T. 11, №4, C. 203-216 (in Russ.).
- [2] Nathanson K.L. et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat. Med.*, 2001, Vol. 7, P. 552 - 556 (in Eng.).
- [3] Gudmundsdottir E.Th., Barkardottir R.B., Arason A., Gunnarsson H., Laufey et al. The risk allele of SNP rs3803662 and the mRNA level of its closest genes *TOX3* and *LOC643714* predict adverse outcome for breast cancer patients. *BMC Cancer*, 2012, Vol. 12, doi:10.1186/1471-2407-12-621. (in Eng.).
- [4] Shan J. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness. *Cancer Res*, 2013, V. 73 (9), P. 2840-2849 (in Eng.).
- [5] Shauna H. Yuan, Qiub Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106(8), P. 2909–2914 (in Eng.).
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TOX3>
- [7] Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nature Genet.*, 2007, V. 39, P. 865-869 (in Eng.).

- [8] Shan J., Mahfoudh W., Dsouza S.P., Hassen E., Bouaouina N. et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS) breast cancer susceptibility loci in Arabs: susceptibility and prognostic implications in Tunisians. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, Vol. 135, P. 715–724 (in Eng.).
- [9] 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 (in Eng.).
- [10] Long J., Cai Q., Shu X.O., Qu S., Li C. et al. Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium. *PLoS Genet*, 2010, Vol. 6, e1001002 (in Eng.).
- [11] Long J., Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., Zheng Y., Li G., et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2010, Vol. 19, P. 2357–2365. (in Eng.).
- [12] Zheng W., Qiuyin Cai Q., Lisa B. Signorello L.B. Long J., Hargreaves M.K. et al. Evaluation of 11 Breast Cancer Susceptibility Loci in African-American Women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, Vol. 18, P. 2761–2764 (in Eng.).
- [13] Antoniou A.C., Beesley J., McGuffog L., Sinilnikova O.M., Healey S. et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res*, 2010, Vol. 70(23), P.9742–9754 (in Eng.).
- [14] Broeks A., Schmidt M.K., Sherman M.E., Couch FJ., Hopper J.L. et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum. Mol. Genet*, 2011, Vol. 20 (16), P. 3289–3303 (in Eng.).
- [15] Huijts P., Vreeswijk M., Kroeze-Jansema K., Jacobi C., Seynaeve C. et al. Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases. *Breast Cancer Research*, 2007, doi:10.1186/bcr1793 (in Eng.).
- [16] 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. *PlosOne*, 2013, Vol. 8 (10) (in Eng.).
- [17] Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I. et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population. *BMC Cancer*, 2015, doi 10.1186/s12885-015-1392-9 (in Eng.).
- [18] Cozier Y.C., Ruiz-Narváez E.A., McKinnon C.J., Berman J.S., Rosenberg L. et al. 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 (in Eng.).
- [19] Slattery M.L., Baumgartner K.B., Giuliano A.R., Byers T., Herrick J.S., Wolff R.K. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, Vol. 129, P. 531–539 (in Eng.).
- [20] Riaz M., Berns E.M., Sieuwerts A.M., Ruigrok-Ritstier K., de Weerd V et al. Correlation of breast cancer susceptibility loci with patient characteristics, metastasis-free survival, and mRNA expression of the nearest genes. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, Vol. 133(3), P. 843–851 (in Eng.).
- [21] Bayraktar S., Thompson P.A., Yoo S.Y., Do K.A., Sahin A.A. et al. The relationship between eight GWAS-identified single-nucleotide polymorphisms and primary breast cancer outcomes. *Oncologist*, 2013, Vol. 18(5), P.493-500 (in Eng.).
- [22] Woolcott C.G., Maskarinec G., Haiman C.A., Verheus M., Pagano I.S. et al. Association between breast cancer susceptibility loci and mammographic density: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Research*, 2009, Vol. 11 (1), doi: 10.1186/bcr2229 (in Eng.).
- [23] Liang J., Chen P., Hu Z., Shen H., Wang F. et al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 (*TNRC9*) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Res. Treat*, 2010, Vol. 124, P. 237–241 (in Eng.).

#### ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЛАРЫНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІНІҢ ГОРМОНАЛДЫ ДӘРЕЖЕСІ ЖӘНЕ *TOX3* ГЕНІНІҢ ӨЗГЕРГІШТІГІ

Неупокоева А.С., Мукушкина Д.Д., Абайлдаев А.О., Мирошник Т.Н., Хансентова А.К., Балмуханов Т.С., академик НАН РК Н.А. Айтхожина

ҚР БҒМ ҒК «М.Ә. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохими институты» РМҚ, Алматы қ.

**Тірек сөздер:** сүт безі ісігі, *TOX3* ген, полиморфизм, ісіктің гормоналды дәрежесі, Қазақстан популяциялары

**Түйіндеме.** Қазақстан Республикасындағы орыс және қазақ этникалық топтары арасында *TOX3* генінің rs3803662, rs12443621 және rs8051542 аймақтарындағы бірнуклеотидтік полиморфизм мен сүт безі ісігінің ассоциациясын зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеу жұмысының нәтижесінде *TOX3* генінің rs8051542 полиморфты сайтындағы аллельдердің кездесу жиілігі бойынша науқастар мен эстроген-позитивті (ER+), прогестерон-позитивті (PR+) және қазақ популяциясындағы ER+/PR+/HER2- ісік дәрежесі байқалған пациенттер мен бақылау топтарының арасында статистикалық сенімді өзгергіштіктер анықталды ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ ;  $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ ;  $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ ). Сонымен қатар қазақ этникалық тобындағы пациенттерді сау адамдармен салыстырғанда теріс-прогестерон СБІ-ң типі байқалды, яғни статистикалық көрсеткіштер :  $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ , С/Т генотипі протективті қасиетке ие. Орыс этникалық тобындағы жастары 60-тан төмен әйел адамдарда rs12443621 локусының G аллелі мен СБІ-ң ассоциациясы анықталды ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.57$ ).

Поступила 24.08.2015 г.

**PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE  
IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct ([http://publicationethics.org/files/u2/New\\_Code.pdf](http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf)). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.reports-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т.А. Апендиев*  
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 08.10.2015.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.

14,2 п.л. Тираж 2000. Заказ 4.