

А.С. Крыкпаева¹, М. Накашима², М.Ж. Еспенбетова¹, Ж. Мусажанова², Б.С. Азизов¹

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Семей, Республика Казахстан

² Университет Нагасаки, Институт болезней атомной бомбы, Нагасаки, Япония

Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные со спорадическим папиллярным раком щитовидной железы, в казахской популяции

Обоснование. В последние несколько лет были проведены полногеномные поиски ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) экспрессии генов *FOXE1* и *NKX2-1*, определяемые генным однонуклеотидным полиморфизмом (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), с морфологически верифицированным раком щитовидной железы. Последующие исследования репликаций в разных популяциях выявили сильные ассоциации SNP rs965513 и rs944289, локализующихся в генах *FOXE1* и *NKX2-1* соответственно, с папиллярным раком щитовидной железы. Настоящая работа является первым ассоциативным исследованием данных SNP со спорадическим папиллярным раком щитовидной железы в казахской популяции. **Цель исследования** — изучить ассоциацию SNP rs965513 и rs944289 с папиллярным раком щитовидной железы в казахской популяции. **Методы.** Нами было проведено исследование методом случай-контроль, в котором приняли участие 298 пациентов, имеющих в анамнезе папиллярный рак щитовидной железы; в качестве популяционного контроля привлечены 742 человека, не имевших заболеваний щитовидной железы. Всего было обследовано 1040 лиц казахской популяции. Однонуклеотидные полиморфизмы rs965513 и rs944289 определяли методом зондов с гидролизующейся пробой, используя для генотипирования ДНК клеток периферической крови. **Результаты.** Значительные ассоциации rs965513 ($p=3,24 \text{ E-}16$; $OR=2,05$, 95% $CI 1,82-2,11$) и rs944289 ($p=1,38 \text{ E-}06$; $OR=1,39$, 95% $CI 1,21-1,52$) были выявлены многофакторным логистическим регрессионным анализом в мультипликативной модели наследования. **Заключение.** В результате нашего исследования выявлена взаимосвязь двух исследованных однонуклеотидных полиморфизмов — rs965513 и rs944289 — с предрасположенностью к папиллярному раку щитовидной железы в казахской популяции.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, однонуклеотидный полиморфизм, казахская популяция.

(Для цитирования: Крыкпаева А.С., Накашима М., Еспенбетова М.Ж., Мусажанова Ж., Азизов Б.С. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные со спорадическим папиллярным раком щитовидной железы, в казахской популяции. Вестник РАМН. 2018;73(6):431–435. doi: 10.15690/vramn1024)

431

Обоснование

Рак щитовидной железы (ЩЖ) является наиболее распространенной формой среди злокачественных опухолей эндокринной системы [1–9]. Преобладающим гистологическим типом рака ЩЖ является папиллярный

рак — до 85% всех злокачественных опухолей этого органа [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость раком ЩЖ с каждым годом увеличивается, что может быть связано как с улучшением диагностических возможностей, так и с агрессивным воздействием факторов окружающей среды, в том числе

А. Крыкпаева¹, М. Nakashima², М. Espenbetova¹, Z. Mussazhanova², B. Azizov¹

¹ Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

² Nagasaki University, Nagasaki, Japan

SNP Association with Risk for Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma in Kazakh Population

BACKGROUND: The recent genome-wide association studies (GWAS) including *FOXE1* and *NKX2-1* genes have represent associations for well differentiated thyroid carcinoma. Replication studies in geographically distinct populations identified strong associations of rs965513 (9q22.33) and rs944289 (14q13.3) SNPs with papillary thyroid cancer. This work is the first to characterise the associations of SNPs in a population-based Kazakh cohort. **AIMS:** To study association of SNPs with risk for sporadic papillary thyroid carcinoma (PTC) in Kazakh population. **MATERIALS AND METHODS:** A total of 298 patients with histologically confirmed PTC and 742 controls of Kazakh origin were recruited. All participants donated a peripheral venous blood sample which was used to isolate genomic DNA. Genotyping was performed using TaqMan Genotyping on a Light Cycler 480 (Roche, Indianapolis, IN). **RESULTS:** Significant associations: rs965513 ($p=3.24 \text{ E-}16$; $OR=2.05$, 95% $CI 1.82-2.11$) and rs944289 ($p=1.38 \text{ E-}06$; $OR=1.39$, 95% $CI 1.21-1.52$) were found in the multiplicative model of inheritance adjusted for age and sex. **CONCLUSIONS:** Our study unambiguously confirms the existence of genetic determinants of susceptibility to PTC in Kazakh population.

Key words: thyroid cancer, papillary thyroid cancer, single nucleotide polymorphism, kazakh population.

(For citation: Krykpayeva A, Nakashima M, Espenbetova M, Mussazhanova Z, Azizov B. SNP Association with Risk for Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma in Kazakh Population. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(6):431–435. doi: 10.15690/vramn1024)

экологических и медицинских источников ионизирующего излучения [3]. Более того, увеличение числа случаев папиллярного рака ЩЖ может быть обусловлено хроническим йододефицитом или воздействием радиоактивного йода [4, 5].

Заболеемость раком ЩЖ не снижается на протяжении многих лет, и это связано не только с ежегодным увеличением числа заболевших, но и отсутствием надежных диагностических тестов (маркеров), позволяющих на ранних этапах дифференцировать заболевания щитовидной железы. В настоящее время изучение молекулярно-генетических маркеров при раке ЩЖ важно для прогнозирования заболевания. Исследования, проведенные в последние десятилетия, частично позволяют объяснить молекулярно-генетические механизмы развития папиллярного рака ЩЖ [6].

Генные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) rs965513 и rs944289, локализованные в локусах 9q22.33 (ген *FOXE1*) и 14q13.3 (ген *NKX2-1*) соответственно, показали сильную ассоциацию с папиллярным раком ЩЖ сразу в нескольких популяциях [5, 7, 8, 10].

Ген *NKX2-1* (rs944289) расположен на длинном (Q) плече 14-й хромосомы в положении 13. *NKX2-1* — специфичный для щитовидной железы транскрипционный фактор, который вместе с *FOXE1* проявляется на ранних стадиях морфогенеза щитовидной железы и играет важную роль в формировании щитовидной железы [11]. Транскрипционный фактор щитовидной железы-1 (thyroid transcription factor-1, TTF1) — это белок, который регулирует транскрипцию генов, специфичных для щитовидной железы, легких и промежуточного мозга. Он также известен как специфический для щитовидной железы белок и используется как маркер, определяющий происхождение опухоли из ткани легких или щитовидной железы [12]. TTF1-положительные клетки обнаружены в легких как пневмоциты II типа и бронхиольные клетки. Фолликулярные и парафолликулярные клетки щитовидной железы положительны на TTF1.

В патогенезе папиллярного рака ЩЖ важную роль играют ферментативные системы, обеспечивающие поступление йода в щитовидную железу и его внутриклеточные реакции. Наибольший интерес представляет поиск генетических маркеров, кодирующих основные компоненты этих систем, — тиреоидной пероксидазы (ТРО), системы генерации перекиси водорода, ТТГ-рецептора (TSHR) и симпортера натрия-йодида (NIS). Было доказано, что ген *FOXE1* кодирует эти компоненты и играет ведущую роль в развитии ткани щитовидной железы [13, 14].

Ген *FOXE1* расположен на длинном (Q) плече 9-й хромосомы в положении 22. Гены распространенных заболеваний, как синдром Бэмфорта–Лазаря, который характеризуется атрезией нёба и раздвоением надгортанника, а также расщелины губы и нёба (заячья губа и волчья пасть), агенезии или дисгенезии щитовидной железы, гипотиреоз и рак щитовидной железы, — все расположены в локусе *FOXE1*, однако точные генетические ассоциации все еще не определены [15]. Более того, наблюдаемая семейная предрасположенность к заболеваниям, в том числе раку щитовидной железы, свидетельствует о важности изучения генетических факторов в развитии папиллярного рака ЩЖ [16].

Цель исследования — изучить ассоциацию *FOXE1* и *NKX2-1* (rs965513 и rs944289) с папиллярным раком щитовидной железы в казахской популяции.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективное многоцентровое исследование «случай–контроль».

Критерии соответствия

Общими критериями включения для анализируемой группы было отсутствие родственных связей между больными; принадлежность к казахской национальности; возраст от 17 до 85 лет. Принадлежность к казахскому этносу устанавливали путем анкетирования и сверки с данными свидетельства о рождении, в котором указана национальность участника и его родителей.

Критериями включения в контрольную группу были отсутствие заболеваний щитовидной железы в анамнезе и отсутствие патологии по данным пальпации, ультразвукового исследования и показателю уровней тиреоидных гормонов.

Условия проведения

Сбор данных о больных папиллярным раком ЩЖ и здоровых добровольцах проходил на базах онкологических центров Республики Казахстан — Восточно-Казахстанской, Алматинской областей и Областной клинической больницы г. Семей. В контрольную группу частично были приглашены волонтеры из числа госпитализированных и амбулаторных пациентов других лечебно-профилактических учреждений г. Семей.

Исследование полиморфизмов проводилось на базе Института изучения заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония).

Продолжительность исследования

Сбор данных и взятие биологического материала для исследования были начаты в мае 2015 г. Молекулярное исследование было начато с октября 2015 г. и продолжалось на протяжении двух лет.

Описание медицинского вмешательства

Взятие материала для исследования проводилось в объеме 3 мл из периферической венозной крови каждого участника в вакуумные пробирки с K2/K3 ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота).

Исходы исследования

Определение частоты ассоциации SNP (rs965513 и rs944289) с папиллярным раком ЩЖ путем многофакторного логистического регрессионного анализа в мультипликативной модели наследования.

Анализ в подгруппах

Для предварительного скрининга по критериям включения (перечисленных выше) в группы случая и контроля использовалась база данных пациентов лечебно-профилактических учреждений. Затем больные папиллярным раком ЩЖ и лица, не имеющие патологии со стороны щитовидной железы, были приглашены в добровольном порядке для забора крови.

Методы регистрации исходов

Геномную ДНК выделяли из периферической крови при помощи набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Япония) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали с помощью

спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Валтам, США), измеряя оптическую плотность при длинах волн 230, 260 и 280 нм. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (real-time PCR) на приборе Light Cycler 480 II (Roche, Индианаполис, США) с помощью готовых смесей праймеров и зондов с гидролизующейся пробой (C_1593670_20 для rs965513 и C_1444137_10 для rs944289) в присутствии реагента TaqMan Genotyping Master mix (Life Technologies, Фостер-Сити, США) и 10 нг ДНК в качестве матрицы в общем объеме 10 мкл в 386-луночных планшетах (Roche, Индианаполис, США). Программа амплификации предусматривала предварительную денатурацию при 95 °C в течение 10 мин, последующие 50 циклов при 92 °C в течение 15 сек и 62 °C в течение 1 мин для обоих SNP. Предварительно для каждого SNP были выявлены гомозиготные и гетерозиготные образцы, которые использовали в качестве стандартов. Для ПЦР-амплификации были разработаны праймеры с помощью компьютерной программы Primer 3 Input (version 0.4.0). Праймеры с последовательностью (5'→3') rs965513 forward TGGTGTGGTATGGTCATGG; rs965513 reverse CCCAGGCTCAGGTTATGTCT; rs944289 forward CATGAG GAA CAG CGC CTC T; rs965513 reverse CCC ATG CCG CTC ATG TT использовались в данной работе. Условия реакции ПЦР предусматривали предварительную денатурацию при 95 °C в течение 10 мин, далее 40 циклов при 94 °C в течение 30 сек, при 60 °C в течение 1 мин, при 78 °C в течение 30 сек и 1 цикл при 78 °C в течение 10 мин для обоих SNP. Наличие продуктов реакции подтверждали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле. Продукты ПЦР (7 мкл) обрабатывали 1,5 мкл реагента ExoSAP-IT (USB, Affymetrix, США) при 37 °C в течение 40 мин с последующей термоинактивацией при 80 °C в течение 20 мин. Далее 3 мкл обработанного продукта ПЦР секвенировали в обоих направлениях с помощью прямого или обратного праймера (3,2 pM), используя набор реактивов BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Фостер-Сити, США) в объеме 10 мкл по следующей программе: при 95 °C — в течение 2 мин, далее 35 циклов при 95 °C в течение 10 сек и 50 °C в течение 5 сек, при 60 °C — 2 мин 30 сек. Продукты очищали Agencourt CleanSEQ (Agencourt Bioscience Corporation, Массачусетс, США). Анализ проводили на секвенаторе ABI PRISM 3130xl (Applied Biosystems, Фостер-Сити, США), хроматограммы визуализировали в программе Finch TV Version 1.3.1 (Geospiza, Сизтл, США).

Этическая экспертиза

Все вошедшие в анализируемые группы участники были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах и подписали информированное письменное согласие на участие в исследовании с забором венозной крови. Протокол работы одобрен локальным Этическим комитетом государственного медицинского университета г. Семей № 2 от 18.03.2015.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business Machines Corp., Армонк, США), WINPEPI [17] Microsoft Office Excel. Многомерный логистический регрессионный анализ был использован для ассоциативных исследований «случай–контроль» с учетом половозрастных данных. Ассоциацию характеризовали отношением шансов (odds ratio, OR), его 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI) и статистической значимостью (*p*). Отклонение частоты генотипов от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью теста χ^2 . Различия расценивались статистически значимыми при показателях $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 1040 человек, из них 298 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом папиллярного рака ЩЖ; в качестве популяционного контроля привлечено 742 донора с установленным отсутствием заболеваний щитовидной железы. Средний возраст пациентов с папиллярным раком ЩЖ составил $51,8 \pm 10,22$ года с диапазоном 18–79 лет, лиц контрольной группы — $39,02 \pm 14,63$ года с диапазоном 17–81 ($p = 0,152$). Половозрастные характеристики групп пациентов с папиллярным раком ЩЖ и лиц контрольной группы указаны в табл. 1.

Основные результаты исследования

Значимой разницы в возрасте между двумя группами не наблюдалось. Количество генотипированных образцов составило 298 в группе пациентов с папиллярным раком ЩЖ и 742 в контрольной. Распределение аллелей полиморфизма генов *FOXE1* rs965513 [GG], [GA] и [AA] и *NKX2-1* rs944289 [CC], [CT] и [TT] в группах пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и контрольной показаны в табл. 2.

Распределение частоты полиморфизма rs965513 в группе папиллярного рака ЩЖ и группе контроля, представленной здоровыми лицами, значимо отличалось. В группе случаев папиллярного рака ЩЖ более чем в 12 раз чаще встречались гомозиготные рисковые аллели [AA] — 7,7 против 0,6% в группе контроля. Носительство гетерозиготного аллеля [GA] в анализируемой группе встретилось в 51,6% наблюдений, в группе контроля — в 30,7%. Вариант [GG] имел меньшую частоту встречаемости в группе лиц с папиллярным раком ЩЖ — 40,6 по сравнению с 68,6% в группе контроля (см. табл. 2). Что касается распределения частоты аллелей полиморфизма rs944289 между группами, оно также имело отличие: в группе случаев папиллярного рака ЩЖ примерно в 2 раза чаще встречался гомозиготный рисковый аллель [AA] — 28,7 против 16,7% в группе контроля. Носительство гетерозиготного аллеля [CT] не показало отличий — 60,0 против 56,8%. Вариант [CC] имел меньшую частоту встречае-

Таблица 1. Распределение больных папиллярным раком щитовидной железы и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Показатель	Пациенты с папиллярным раком щитовидной железы, <i>n</i> =298	Контрольная группа (здоровые лица), <i>n</i> =742
Возрастной диапазон, лет	18–79	17–81
Средний возраст, лет	$51,8 \pm 10,22$	$39,02 \pm 14,63$
Пол, м/ж, %	92/8	88/12

Таблица 2. Распределение аллелей полиморфизма генов *FOXE1* и *NKX2-1* в группах пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и контрольной

Полиморфизмы Аллели	rs965513 [G/A*]		Аллели	rs944289 [C/T*]	
	Анализируемая группа**, n=298 абс. число (%)	Контрольная группа***, n=742; абс. число (%)		Анализируемая группа**, n=298; абс. число (%)	Контрольная группа***, n=742; абс. число (%)
GG	121 (40,6)	509 (68,6)	CC	34 (11,3)	196 (26,4)
GA	154 (51,6)	228 (30,7)	CT	179 (60,0)	422 (56,8)
AA	23 (7,7)	5 (0,6)	TT	86 (28,7)	124 (16,7)

Примечание. * — аллель риска, ** — пациенты с папиллярным раком щитовидной железы, *** — здоровые лица; абс. число (%) — абсолютное число и его процентное значение.

Таблица 3. Ассоциативный генетический анализ полиморфизма генов *FOXE1* и *NKX2-1* с учетом половозрастных характеристик (парные сравнения)

SNP	Анализируемая группа** (n=298)	Контрольная группа*** (n=742)	OR (CI)	p
rs965513(A*/G)	0,30	0,16	2,05 (1,82–2,11)	<0,001
rs944289(T*/C)	0,55	0,45	1,39 (1,21–1,52)	<0,001

Примечание. * — аллель риска, ** — пациенты с папиллярным раком щитовидной железы, *** — здоровые лица; SNP (single nucleotide polymorphism, SNP) — однонуклеотидный полиморфизм, OR — отношение шансов, CI — доверительный интервал.

434

мости в группе лиц с папиллярным раком ЩЖ (11,3%) по сравнению с группой контроля (26,4%) (см. табл. 2).

Результаты анализа показали статистически значимую ассоциацию частоты рискованного минорного аллеля [A] со значением $p < 0,001$ и высоким размером эффекта OR (OR=2,05, 95% CI 1,82–2,11) при сравнении групп пациентов с папиллярным раком ЩЖ и контроля. Сходные результаты получены и для rs944289, где также выявлены высокие статистически значимые показатели ($p < 0,001$; OR=1,39, 95% CI 1,21–1,52). Результаты ассоциативного генетического анализа, выполненного в мультипликативной модели наследования с учетом половозрастных характеристик каждой из SNP, представлены в табл. 3.

Нежелательные явления

В ходе проведения сбора периферической венозной крови и анкетирования нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Указанные в исследовании полиморфизмы rs965513 и rs944289 в генах *FOXE1* и *NKX2-1* соответственно показали ассоциацию с папиллярным раком ЩЖ в казахской популяции.

Обсуждение основного результата исследования

Учитывая опубликованные ранее научные данные, что SNP rs965513 и rs944289, локализованные в локусах 9q22.33 (ген *FOXE1*) и 14q13.3 (ген *NKX2-1*) соответственно, показали сильную ассоциацию с папиллярным раком ЩЖ сразу в нескольких популяциях [5–8, 10] и что эти гены являются специфичными для щитовидной железы транскрипционными факторами, которые проявляются на ранних стадиях морфогенеза щитовидной железы, а также регулируют транскрипцию генов, специфичных для щитовидной железы, можно предположить, что rs965513 и rs944289 участвуют в регуляции уровня экспрессии генов *FOXE1* и *NKX2-1*, продукт которого вовлечен в патогенетический механизм развития папиллярного

рака ЩЖ [11–13]. В связи с этим изучение возможной ассоциации rs965513 и rs944289 с папиллярным раком ЩЖ представляло интерес и являлось обоснованным.

Как показал анализ данных rs965513, аллель риска [A] встречался чаще у больных папиллярным раком ЩЖ, чем у лиц контрольной группы (см. табл. 2). Согласно данным, опубликованным ранее, частота встречаемости аллеля [A] в японской популяции равна 0,09; в европейских — 0,49 [7, 9]. Следовательно, частота аллеля [A] rs965513 в казахской популяции является промежуточной для японского и европейских этносов.

Аналогично данным rs965513, полиморфизм rs944289 с рискованной аллелем [T] встречался чаще, чем аллель [C], в группах папиллярного рака ЩЖ с частотой 0,55. При этом частота в японской популяции, согласно М. Matsuse и соавт., достигает 0,47, в европейских, по сведениям М. Penna-Martinez и соавт., — 0,64 [7, 9]. Как и в случае предыдущего полиморфизма, в казахской популяции частота аллеля [T] rs944289 оказалась промежуточной между частотой в японской и европейских популяций.

Как показали данные нашего исследования, частота минорных аллелей двух изученных однонуклеотидных полиморфизмов в казахской популяции является в целом промежуточной между восточноазиатской и европейской. Таким образом, частота рискованных аллелей в анализируемой группе пациентов и группе контроля отличалась между собой, и вычисленные OR оказались выше значения «1», что указывает на достоверность данных исследования. В нашей работе были выявлены ассоциации с папиллярным раком ЩЖ (см. табл. 3), и результаты согласуются с предыдущими опубликованными исследованиями [7, 9].

Заключение

В заключение отметим, что изученные в нашей работе полиморфизмы rs965513 и rs944289 несут ассоциации с папиллярным раком ЩЖ, что с большой степенью уверенности позволяет предположить обусловленность заболевания раком ЩЖ в казахской популяции данными генетическими детерминантами.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Института изучения заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. А.С. Крыкпаева — сбор материала, генотипирование, обработка материала, анализ полученных данных, подготовка текста; М. Накашима — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, редактирование; М.Ж. Еспенбетова — сбор материала,

разработка концепции и дизайна исследования; Ж. Мусажанова — разработка концепции и дизайна исследования, генотипирование, обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка и редактирование текста; Б.Л. Азизов — сбор и обработка материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Выражение признательности. Выражаем глубокую признательность Институту изучения заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, Университета Нагасаки (Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Япония) за финансирование, методологическую помощь, реактивы и оборудование, предоставленные для данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, et al. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):1039–1046. doi: 10.1093/jco/hyt102.
2. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer. *Cancer Res.* 2003;63(7):1454–1457.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of endocrine organs.* WHO Classification of Tumours, 4th ed. Vol. 10. WHO; 2017. 355 p.
4. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):724–732. doi: 10.1093/jnci/dji129.
5. Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet.* 2010;19(12):2516–2523. doi: 10.1093/hmg/ddq123.
6. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet.* 2009;41(4):460–464. doi: 10.1038/ng.339.
7. Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *J Med Genet.* 2011;48(9):645–648. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100063.
8. Pereda C, Lesueur F, Pertesi M, et al. Common variants at the 9q22.33, 14q13.3 and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the Cuban population. *BMC Genet.* 2015;16:22. doi: 10.1186/s12863-015-0180-5.
9. Penna-Martinez M, Epp F, Kahles H, et al. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression. *Thyroid.* 2014;24(5):845–851. doi: 10.1089/thy.2013.0274.
10. Jones AM, Howarth KM, Martin L, et al. Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24. *J Med Genet.* 2012;49(3):158–163. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100586.
11. Guazzi S, Price M, De Felice M, et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990;9(11):3631–3639. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07574.x.
12. Kendall J, Liu Q, Bakleh A, et al. Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(42):16663–16668. doi: 10.1073/pnas.0708286104.
13. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996;10(1):60–69. doi: 10.1101/gad.10.1.60.
14. Li W, Ain KB. Human sodium-iodide symporter (hNIS) gene expression is inhibited by a trans-active transcriptional repressor, NIS-repressor, containing PARG-1 in thyroid cancer cells. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(2):383–398. doi: 10.1677/ERC-09-0156.
15. Mitchell LE, Christensen K. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet.* 1997;72(1):120–121. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971003)72:1<120::aid-ajmg25>3.0.co;2-s.
16. Tomaz RA, Sousa I, Silva JG, et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):926–933. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04505.x.
17. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov.* 2011;8(1):1. doi: 10.1186/1742-5573-8-1.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Мусажанова Жанна**, ассистент профессора [**Zhanna Mussazhanova**, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 852-8523, Сакамото 1-12-4, город Нагасаки, Япония [852-8523, Sakamoto 1-12-4, Nagasaki, Japan]; тел.: +(81) 958-197-107, e-mail: ghannakz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-7725>

Крыкпаева Айну́р Сериковна, докторант PhD, ассистент [**Ainur S. Krykpaeva**, PhD-student]; e-mail: k.ainur.85@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Накашима Масахиро, д.м.н., профессор [**Nakashima Masahiro**, MD, PhD, Professor]; e-mail: moemoe@nagasaki-u.ac.jp; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9036-8735>

Еспенбетова Майра Жаксимаповна, д.м.н., профессор [**Maira Zh. Espenbetova**, MD, PhD, Professor]; e-mail: espenbetova@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Азизов Бауыржан Слямович [**Baurzhan S. Azizov**, MD]; e-mail: aiaziz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4775-8970>