

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Уральский научно-практический центр радиационной медицины»

На правах рукописи

Уржумов Павел Валерьевич

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК, КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И
АПОПТОЗА КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

03.01.01 – радиобиология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор А.В. Аклеев

Москва - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Радиочувствительность человека.....	10
1.2 Системы поддержания целостности генома при радиационном воздействии.....	12
1.2.1 Репарация повреждений ДНК.....	13
1.2.2 Контроль клеточного цикла и апоптоз.....	15
1.3 Генетическая детерминация радиочувствительности.....	17
1.3.1 Связь генетического полиморфизма с мутациями в гене TP53.....	17
1.3.2 Связь генетического полиморфизма с хромосомными абберациями.....	19
1.3.3 Связь генетического полиморфизма с последствиями лучевой и химиотерапии онкопатологий.....	21
1.3.4 Связь генетического полиморфизма с онкопатологиями.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1 Характеристика радиационной ситуации на реке Теча.....	51
2.2 Характеристика обследованной группы.....	52
2.3 Методы исследования.....	57
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
3.1 Анализ частот аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов.....	64
3.2 Связь полиморфизмов с хромосомными абберациями и соматическими мутациями в отдаленные сроки после радиационного воздействия.....	73
3.3 Связь полиморфизмов с активностью апоптоза в отдаленные сроки после радиационного воздействия	80
3.4 Зависимость частоты хромосомных аббераций, соматических мутаций и апоптоза от дозы на ККМ.....	85
3.5 Взаимодействие полиморфизмов.....	90
ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

TCR- T-cell receptor

TRDS - Techa river dose system

АЭС - атомная электростанция

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИИ - ионизирующее излучение

ККМ - красный костный мозг

ЛД - летальная доза

ЛПЭ - линейная передача энергии

ОНП - одонуклеотидный полиморфизм

ПО «Маяк» - Производственное объединение «Маяк»

РИНГ - радиационно-индуцированная нестабильность генома

УНПЦ РМ - Уральский научно-практический центр радиационной
медицины

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Ионизирующее излучение - естественный и неразрывный спутник эволюции жизни на Земле. И, поскольку естественный радиационный фон достаточно стабилен во времени, живые существа хорошо к нему адаптированы. Но с тех пор, как человечество начало активно использовать явление радиоактивности в мирных и военных целях, вероятность облучения человека в дозах, превышающих естественный радиационный фон, возросла. Реальность и серьезность этой проблемы особенно отчетливо подтверждалась после таких техногенных катастроф, как сбросы радиоактивных отходов в р. Теча (1949 - 1956 гг.), аварии на АЭС Три-Майл-Айленд в США (1979 г.), на Чернобыльской АЭС (1986 г.) и на АЭС Фукусима I в Японии (2011 г.).

Большинство из этих катастроф характеризовались острым облучением персонала и ликвидаторов аварий в дозах многократно превышающих естественный фон и их последствия достаточно хорошо изучены. Гораздо более сложным вопросом остаются эффекты хронического облучения населения в диапазонах средних и малых доз. Так, у жителей прибрежных сел реки Теча спустя десятки лет после облучения выявляются такие эффекты, как повышенный риск развития злокачественных новообразований, лейкозов и сердечно-сосудистых заболеваний [Krestinina L. et al. 2005], увеличение частоты нестабильных хромосомных аберраций [Vozilova A. et al. 2013], а также числа клеток с блоком клеточного цикла, TCR-мутаций [Маркина Т. и др. 2011, Blinova E. et al. 2012] и белка P53 [Площанская О. и др. 2010].

Конечный эффект воздействия ионизирующего излучения определяется балансом между повреждениями генома и восстановительными процессами. Поскольку человеческая популяция генетически неоднородна, эффективность работы систем поддержания целостности генома у разных людей может существенно варьироваться.

К настоящему времени в мировой литературе накоплено множество данных, свидетельствующих о том, что точечные мутации (однонуклеотидные

полиморфизмы) в генах систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза связаны с повышенным уровнем мутаций в гене TP53 [Cho S. et al. 2011, Li Y. et al. 2009, Mechanic L. et al. 2005], спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций [Дружинин В. и др. 2011, Минина В. 2012, Сальникова Л. 2011, Wang F. et al. 2010], со снижением эффективности и плохой переносимостью химической и лучевой терапий [Burri R. et al. 2008, Duldulao M. et al. 2013, Hirata H. et al. 2009, Ott K. et al. 2011, Strom S. et al. 2010, Yin M. et al. 2011], а также являются факторами повышенного риска целого ряда онкопатологий различных типов и локализаций [Akulevich N. et al. 2009, Arizono K. et al. 2008, Hung R. et al. 2007, Jiang D. et al. 2011, McWilliams R. et al. 2008, Rajaraman P. et al. 2008, Shi M. et al. 2012, Srivastava K. et al. 2010, Zhou C. et al. 2009]. Что может говорить об их потенциальном вкладе в формировании индивидуальной чувствительности организма к генотоксичным факторам в целом и к хроническому низкоинтенсивному облучению в частности.

Тотальный онкоскрининг больших по численности групп людей в течение длительного времени после радиационных аварий - очень сложный в реализации и дорогостоящий подход для профилактики и своевременного выявления злокачественных новообразований. Тогда как массовое генотипирование и формирование групп риска для последующего наблюдения, основанное на индивидуальной генетической предрасположенности, уже сейчас представляется экономически обоснованным методом первичной профилактики онкозаболеваний. С развитием молекулярной биологии и биоинформатики себестоимость подобных исследований будет только снижаться.

Цель

Исследовать значение полиморфизмов генов репарации ДНК, апоптоза и клеточного цикла в формировании индивидуальной чувствительности человека к хроническому воздействию ионизирующего излучения.

Задачи

1) Исследовать частоту хромосомных aberrаций и TCR-мутаций в лимфоцитах периферической крови у носителей полиморфных аллелей генов OGG1, APEX, ERRC2, XPC, XRCC1, PARP1, NBS1, XRCC4, XRCC3, ATM, TP53, MDM2, CDKN1A, BCL2 и BAX, проживавших в прибрежных селах реки Теча и подвергавшихся хроническому радиационному воздействию.

2) Изучить уровень апоптоза в лимфоцитах периферической крови у облученных лиц-носителей вариантных аллелей исследуемых генов.

3) Оценить зависимость частоты хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови носителей аллельных вариантов генов OGG1, XRCC1, PARP1 и TP53 от дозы облучения красного костного мозга.

4) Проанализировать взаимодействие полиморфизмов исследуемых генов и их совместное влияние на уровень хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и апоптоза в лимфоцитах периферической крови у облученных лиц.

Положения, выносимые на защиту

1) Полиморфизмы генов систем эксцизионной репарации оснований (rs1052133, rs1130409), эксцизионной репарации нуклеотидов (rs13181, rs2228001, rs1799782, rs25487), негомولوجного соединения концов (rs13312840, rs2075685), гомولوجичной рекомбинации ДНК (rs861539), контроля клеточного цикла (rs664677, rs1042522, rs2279744, rs1801270) и апоптоза (rs2279115, rs4645878), за исключением варианта rs1136410 гена PARP1, нельзя рассматривать в качестве самостоятельных генетических маркеров индивидуальной чувствительности человека к хроническому воздействию ионизирующего излучения.

2) Для оценки индивидуальной чувствительности человека к хроническому облучению предпочтительнее использовать в анализе совместное носительство совокупностей аллельных вариантов генов OGG1, XRCC1, PARP1 и TP53, а не их отдельных полиморфизмов.

Научная новизна

Впервые в гетерогенной по полу, возрасту и состоянию здоровья группе лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате сброса жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку Теча, проведена комплексная оценка частоты ОНП генов систем эксцизионной репарации оснований (OGG1 rs1052133, APEX rs1130409), эксцизионной репарации нуклеотидов (ERRC2 rs13181, XPC rs2228001, XRCC1 rs1799782, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410), нехомологичного соединения концов (NBS1 rs13312840, XRCC4 rs2075685), гомологичной рекомбинации ДНК (XRCC3 rs861539), контроля клеточного цикла (ATM rs664677, TP53 rs1042522, MDM2 rs2279744, CDKN1A rs1801270) и апоптоза (BCL2 rs2279115, BAX rs4645878), частоты нестабильных хромосомных aberrаций и TCR-мутаций, а также апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Впервые был проведен анализ связи частоты нестабильных хромосомных aberrаций, мутаций TCR и спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови облученных лиц с носительством полиморфных вариантов генов OGG1, APEX, ERRC2, XPC, XRCC1, PARP1, NBS1, XRCC4, XRCC3, ATM, TP53, MDM2, CDKN1A, BCL2 и BAX. Была выявлена ассоциативная связь ОНП PARP1 rs1136410 с частотой апоптоза. Для остальных исследованных полиморфизмов значимой связи с частотой хромосомных aberrаций, TCR-мутаций или апоптоза обнаружено не было.

Впервые было проанализировано совместное влияние полиморфизмов OGG1 rs1052133, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410 и TP53 rs1042522 на частоту нестабильных хромосомных aberrаций, TCR- мутаций и спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови лиц, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения. Выявлено, что ряд ОНП, не обнаруживавших связь с изучаемыми эффектами по отдельности, в определенных сочетаниях друг с другом имеют значимую ассоциативную связь с частотой хромосомных aberrаций (OGG1 rs1052133 Cys / XRCC1 rs25487 Gln / PARP1 rs1136410 Val / TP53 rs1042522 Arg), TCR-мутаций (OGG1 Ser /

XRCC1 Arg / PARP1 Val / TP53 Arg) и апоптоза в лимфоцитах периферической крови (OGG1 Cys / XRCC1 Arg / PARP1 Ala / TP53 Arg).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования дополняют имеющиеся в радиобиологии данные о молекулярных механизмах и генетической детерминированности отдаленных эффектов хронического воздействия ионизирующего излучения на организм человека. Полученные данные могут быть использованы для оценки индивидуальной чувствительности человека к хроническому облучению и формирования групп повышенного риска в отношении отдаленных соматическостокхастических эффектов среди облученных. Подходы к выявлению лиц, имеющих высокий риск развития канцерогенных эффектов, позволяют оптимизировать наблюдение за большими группами облученного населения после радиационных аварий, повысить эффективность лечебно-профилактических и диагностических мероприятий, направленных на выявление злокачественных новообразований. Материалы работы могут быть использованы в учебно-методическом процессе подготовки студентов, обучающихся на кафедре радиобиологии Челябинского государственного университета.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференции «Полипатии в семейной медицине, профилактической и клинической кардиологии» (Челябинск, 2013 г.), на конференции, посвященной 15-летию биологического факультета Челябинского государственного университета (Челябинск, 2013 г.), на 58 и 59 ежегодных конференциях Health Physics Society (Мэдисон, США, 2013 г. и Балтимор, США, 2014 г., соответственно), а также на VII Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум» (Москва, 2015 г.).

Публикации: по материалам диссертации было опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения и выводов, а также списка литературы. Работа содержит 24 таблицы, 8 рисунков. Список литературы включает 181 источник, из них 17 отечественных и 164 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Радиочувствительность человека

Под термином радиочувствительность понимают восприимчивость клеток, тканей, органов или организмов к воздействию ионизирующего излучения. Традиционной мерой радиочувствительности служит доза излучения, вызывающая определённый уровень гибели облучаемых объектов: для инактивации клеток — показатель ЛД37 или ЛД0 на кривой выживаемости; для организмов — доза, вызывающая гибель 50 % особей за определённый срок наблюдения (ЛД50) [Ярмоненко С. и Вайнсон А. 2004]. Такой критерий радиочувствительности отлично подходит для модельных объектов (культур клеток, лабораторных животных), однако, по очевидным причинам, совершенно не применим для человека.

Радиочувствительность человека достаточно хорошо изучена на уровне клеток, тканей и органов. Ткани значительно различаются по скорости физиологической регенерации их клеток, а также по динамике их созревания, старения и гибели. Все эти процессы определяют скорость, с которой различные ткани отвечают на радиационное воздействие. Известно, что быстропролиферирующие ткани, такие как кроветворная, имеют стволовые клетки, которые поддерживают отделы пролиферирующих, созревающих и зрелых клеток. Время наступления радиационных повреждений в таких тканях зависит от продолжительности жизни зрелых клеток, которые сравнительно радиорезистентны. В тканях с низким пролиферативным потенциалом (например, в печени, кровеносных сосудах) реакция на воздействие ионизирующего излучения напрямую зависит от дозы [Аклеев А. 2012].

При остром облучении организма отмечается ступенчатый характер гибели в определенных диапазонах доз вследствие выхода из строя определенных критических органов или систем, ответственных за выживание в этих дозовых диапазонах, и именно чувствительность этих критических систем обычно принимают как радиочувствительность организма в целом [Труды МКРЗ. 2012]. Наиболее чувствительной к действию радиации является

кроветворная система. Угнетение гемопоэза вызывается уже при дозе 0,5 Гр однократного острого облучения, а смерть в течение нескольких дней (без медицинского вмешательства) наступает при воздействии ионизирующей радиации в дозе 1 Гр. Второй по показателю радиочувствительности системой организма человека является пищеварительная. Однократной пороговой дозой, приводящей к ранней смертности через 6-9 дней после облучения ЖКТ, считается доза в 6 Гр. Другой критической системой организма является кожа. При облучении в дозах свыше 10 Гр через несколько недель развиваются такие эффекты как десквамация, атрофия и некроз кожи [ICRP. 2000].

Надо понимать, что вероятность общего острого облучения для человека в современном обществе достаточно мала, а вот эпизодическому или хроническому воздействию ионизирующего излучения в диапазонах средних и особенно малых доз могут подвергаться относительно большие группы людей. В условиях хронического радиационного воздействия длительное развитие эффектов повреждения клеток и тканей протекает параллельно с компенсаторно-восстановительными процессами. Их соотношение в динамике хронического облучения в конечном счете определяет интегральный ответ ткани на радиационное воздействие [Аклеев А. 2012].

В связи с такими особенностями ответа на хроническое воздействие, стохастические эффекты облучения (в первую очередь, отдаленные) очевидно должны преобладать над детерминированными, так как для последних не будет преодолеваться порог дозы, либо вследствие пролонгированного характера воздействия повреждения будут успевать репарироваться, не достигая критического уровня. Данный вывод подтверждается результатами ряда многолетних исследований, направленных на изучение отдаленных последствий хронического воздействия низкоинтенсивного ионизирующего излучения у жителей прибрежных сел реки Теча. У людей из этой группы даже спустя десятки лет после облучения выявляются такие эффекты, как повышенный риск развития злокачественных новообразований и лейкозов [Krestinina L. et al. 2005], увеличение числа клеток с блоком клеточного цикла,

TCR-мутаций [Маркина Т. и др. 2011, Blinova E. 2012] и белка P53 [Площанская О. и др. 2010], а также наблюдается повышение частоты нестабильных хромосомных aberrаций [Vozilova A. et al. 2013].

Вероятной причиной развития отдаленных эффектов можно назвать радиационно-индуцированную нестабильность генома (РИНГ). Она характеризуется возникновением *de novo* генетических изменений у многих поколений потомков облученных клеток [Мазурик В. и Михайлов В. 2001]. В случае возникновения РИНГ в стволовых клетках тканей для развития отдаленных последствий облучения может быть достаточно повреждения всего лишь нескольких клеток, так как стволовые клетки дадут начало целому пулу потомков с различными генетическими повреждениями [Dalerba P. et al. 2007], который может сохраняться в организме на протяжении долгого времени.

Конечный эффект взаимодействия ионизирующего излучения с биологическим веществом определяется балансом между повреждениями (как первичными, так и вызванными РИНГ) и восстановительными процессами. Наибольшее значение оказывают повреждения критических структур, в первую очередь, генома. В свою очередь, степень повреждения ДНК зависит от ее транскрипционной и репликационной активности, а также от молекулярного окружения (связанные белки, вода, АФК) [Аклеев А. 2012]. Следовательно, можно сделать вывод, что при равных условиях повреждения чувствительность клеток к действию излучения определяется, в конечном итоге, эффективностью работы систем обнаружения и репарации повреждения, которая напрямую зависит от индивидуальных генетических особенностей организма.

1.2 Системы поддержания целостности генома при радиационном воздействии

В результате как прямой ионизации самой молекулы ДНК, так и атаки ее активными радикалами происходят разрывы химических связей между атомами. В зависимости от вида и энергии излучения это могут быть повреждения азотистых оснований, одонитевые разрывы и двунитевые разрывы. Так, например, при прохождении через клеточное ядро среднего размера 1 Гр

ионизирующего излучения с низкой линейной передачей энергии, образуется 1000 однонитевых разрывов молекул ДНК, 500 повреждений азотистых оснований, 40 двунитевых разрывов и 150 сшивок ДНК-белок [UNSCEAR 2000]. Указанные повреждения ДНК приводят к нарушению считывания с нее генетической информации, препятствуют нормальной репликации ДНК и последующему распределению генетического материала между клетками, а также могут стать причиной злокачественной трансформации клетки. Для поддержания целостности генетического материала в клетках живых организмов присутствуют ферментативные системы поиска повреждений, репарации ДНК и элиминации клеток с нерепарируемыми изменениями [Ярмоненко С. и Вайнсон А. 2004].

1.2.1 Репарация повреждений ДНК

В зависимости от типа повреждения различают несколько систем репарации.

Поврежденные азотистые основания распознаются соответствующими ДНК-гликозилазами, например, субстратом для Ogg1 является 8-оксогуанин, для Mag1 — 3-метиладенин, для UNG — урацил. ДНК-гликозилазы «выворачивают» поврежденное основание из двойной спирали и отщепляют его по N-гликозидной связи от дезоксирибозы, оставляя AP-сайт [Fromme J. et al. 2004]. Затем AP-эндонуклеаза (APEX1) вырезает AP-сайт, создавая тем самым, однонитевой надрез цепи ДНК [Mol C. et al. 2000]. С образовавшейся брешью связывается PARP1 и начинает синтезировать поли-АДФ-рибозу, которая является сигналом для формирования репарационного ферментного комплекса из ДНК-полимеразы β , ДНК-лигазы III и ее кофактора XRCC1 [Isabelle M. et al. 2010]. Полимераза β заполняет образовавшуюся брешь [Beard W. et al. 2006], а ДНК-лигаза сшивает концы цепи [Rice P. 1999].

Если повреждение затрагивает нуклеотид целиком или несколько соседних нуклеотидов одной цепи, активируется система эксцизионной репарации нуклеотидов. Начальный этап этого процесса отличается для транскрипционно-активных и для молчащих генов. В первом случае сигналом

для начала репарации служит РНК-полимераза, встретившая разрыв цепи ДНК. Во втором случае повреждение распознается и связывается комплексом ХРС-Rad23b. К месту разрыва рекрутируются комплекс TFIIH, в состав которого входят хеликазы XPD и XPB, расплетающие двойную спираль ДНК и белки RPA и XPA. RPA фиксирует цепи в расплетенном состоянии, а XPA необходим для посадки и активации эндонуклеаз ERCC1-XPF и XPG [Lee T. Young R. 2000, Volker M. et al. 2001]. ERCC1-XPF и XPG надрезают с 5' и 3' концов от повреждения, соответственно. Вырезанный участок цепи удаляется вместе с частью репарационного комплекса. Образовавшаяся брешь заполняется ДНК-полимеразой, а концы цепи сшиваются ДНК-лигазой I (или комплексом PARP1 - ДНК-лигаза III - XRCC1 в неделящихся клетках) [Le May N. et al. 2010].

Двунитевые разрывы ДНК обнаруживаются и стабилизируются комплексом MRN, который включает белки Mre11, Rad50 и Nbs1 (нибрин) [Rass E. et al. 2009]. MRN служит основой для формирования ДНК-зависимой протеин киназы (DNA-ПК), состоящей из Ku70, Ku80 и DNA-ПКcs. Функция данного комплекса заключается в создании моста и сближении концов разорванной двойной цепи [Aravind L. et al. 2001]. При необходимости концы зачищаются от поврежденных оснований. После этого нуклеотидные цепи сшиваются ферментным комплексом ДНК-лигаза IV — XRCC4 [Wilson T. et al. 1997].

Репарация двунитевых разрывов путем нехомологичного соединения концов происходит только в G1 фазе клеточного цикла. На S, G2 и M стадиях повреждения репарируются путем гомологичной рекомбинации [Shrivastav M. et al. 2008]. Существуют две основные теоретические модели, объясняющие процесс гомологичной рекомбинации: модель двойной структуры Холлидея (double-strand break repair, DSBR) и синтез-зависимая гибридизация (synthesis-dependent strand annealing, SDSA) [Sung P., Klein H. 2006].

Первые этапы обеих моделей одинаковы. При появлении двунитевых разрывов, молекулу ДНК в месте повреждения связывает и удерживает MRN-комплекс [Rass E. et al. 2009]. Затем осуществляется резекция 5'-концов разрыва.

К месту повреждения рекрутируются хеликазы (Sae2, Sgs1) и нуклеазы (Exo1, Dna2), которые удаляют часть цепи с 5'-концов разрыва, оставляя короткие однонитевые участки с 3'-концов [Mimitou E. et al. 2009].

Образовавшиеся липкие концы связывает и удерживает от гибридизации белок RPA [Wold M. 1997]. При помощи BRCA1 и BRCA2 ферментный комплекс Rad51-Rad51C-XRCC3 связывается с ДНК и формирует нуклеопротеиновый филамент, который начинает искать комплиментарную 3'-концу последовательность ДНК. Если такая последовательность находится, одноцепочечный нуклеопротеиновый филамент инвазируется в реципиентную двухцепочечную молекулу ДНК, которой обычно является сестринская хроматида, служащая матрицей для репарации. Затем ДНК-полимераза заполняет бреши между встроившейся и реципиентной цепями и образуется крестообразная структура, известная под названием перекрест Холлидея [Liu N. et al. 2002, Sung P., Klein H. 2006].

После этой стадии DSBR и SDSA пути различаются. В случае DSBR второй 3'-конец также формирует структуру Холлидея с гомологичной хромосомой. Образовавшиеся два перекреста разрезаются рестрикционной эндонуклеазой в результате чего происходит кроссовер между хроматидами. Данная модель характерна для мейотически-делящихся клеток [Alberts B. et al. 2008]. В случае митотически-делящихся клеток инвазированная и достроенная ДНК-полимеразой 3'-цепь высвобождается из структуры Холлидея без миграции ветвей. Вновь синтезированная цепь затем комплиментарно гибридизуется с оставшимся 3'-концом поврежденной хромосомы и молекулы сшиваются ДНК-лигазой [Helleday T. et al. 2007].

1.2.2 Контроль клеточного цикла и апоптоз

Отдельно нужно подчеркнуть, что процессы репарации ДНК тесно и неразрывно интегрированы с системами контроля клеточного цикла и апоптоза, так как однонитевые и двунитевые разрывы ДНК могут препятствовать нормальному делению клетки или стать причиной как точечных мутаций, так и хромосомных перестроек у потомства поврежденной клетки.

Комплекс эксцизионной репарации нуклеотидов включает фермент ХРА, который помимо непосредственного участия в репарационном процессе [Volker M. et al. 2001] взаимодействует с протеинкиназой ATR [Shell S. et al. 2009]. Активированная ATR фосфорилирует чекпойнт-киназу Chk1 [Brown E. et al. 2003], которая в свою очередь фосфорилирует белки семейства Cdc25, что приводит к опосредованному ингибированию комплекса CDK2-Cyclin и, как результат, к аресту клеточного цикла [Morgan D. 2007].

При обнаружении двунитевых разрывов ДНК комплекс MRN связывает и стабилизирует концы поврежденной молекулы [Rass E. et al. 2009]. С входящим в этот комплекс белком NBS1 непосредственно взаимодействует и автофосфорилируется серин-трионинная протеинкиназа ATM [Huang X. et al. 2004]. Активированная ATM рекрутирует Chk2, которая ингибирует фосфотазу Cdc25C, приводя тем самым к немедленной остановке клеточного цикла [Morgan D. 2007]. Также ATM фосфорилирует MDM2 и p53, что приводит к стабилизации и активации p53 [Canman C. 1998]. Одним из множества активируемых p53 генов является CDKN1A. Его продукт — белок p21 непосредственно взаимодействует с комплексом Cyclin-CDK2/CDK1 и ингибирует его, вызывая длительную остановку клеточного цикла [Morgan D. 2007]. Помимо задержки клеточного цикла активация p53 может привести к апоптозу, так как он является транскрипционным фактором проапоптогена BAX [Miyashita T. et al. 1994].

Системы репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза играют определяющую роль в ответе организма на действие ионизирующего излучения и формировании отдаленных последствий облучения. Благодаря репарации ДНК и задержке клеточного цикла устраняются повреждения генетического материала, вызванные как непосредственным воздействием излучения в самой облученной клетке, так и индуцированные нестабильностью генома у клеток-потомков. А апоптоз позволяет элиминировать из организма клетки с нерепарируемыми изменениями. В совокупности работа этих систем позволяет сохранять генетическую целостность организма и предотвращать появление

клеток с грубыми функциональными нарушениями и онкогенным потенциалом.

1.3 Генетическая детерминация радиочувствительности

Как уже было сказано, системы поддержания целостности генома организма представлены различными комплексами белков, взаимодействующих друг с другом и с другими структурами посредством разветвленных каскадов реакций. Гены, кодирующие данные белки, являются крайне консервативными и любые серьезные изменения в их кодирующих или регуляторных регионах, как правило, не проходят отбор и отсеиваются из генофонда. Однако в процессе эволюции в популяциях закреплялись точечные мутации (однонуклеотидные генетические полиморфизмы), не оказывающие существенного влияния на работу указанных систем в нормальных условиях существования. Но при наличии нетипичных факторов, например, при воздействии ионизирующей радиации в дозах, превышающих естественный фон, такие полиморфные варианты в генах систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза могут модифицировать нормальный ответ организма на внешнее воздействие и влиять на развитие отдаленных последствий.

К настоящему времени в мировой литературе накоплено множество данных, прямо или косвенно подтверждающих данный вывод. Обнаружена связь полиморфизма ряда генов систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза с такими эффектами как высокий уровень мутаций в гене TP53, повышенный уровень спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций, увеличенный риск онкопатологий различных типов и локализаций, снижение продолжительности жизни, низкая эффективность и плохая переносимость химической и лучевой терапий. Рассмотрим их подробнее.

1.3.1 Связь генетического полиморфизма с мутациями в гене tp53

Белок P53, кодируемый геном tp53, является центральным связующим звеном между системами сверхточных точек, репарации ДНК с апоптозом и играет ключевую роль в ответе клетки на радиационное воздействие. В ранние сроки после облучения белок P53 вызывает в клетках с поврежденной ДНК

остановку клеточного цикла, в течение которой осуществляется репарация возникших повреждений. Если полноценная репарация ДНК оказывается невозможной, то уровень P53 продолжает увеличиваться (в особенности в быстро обновляющихся тканях), инициируя новый путь ликвидации повреждения – апоптотическую элиминацию клеток с неполноценной потенциально опасной ДНК [Квачева Ю. 2002]. Соответственно, нарушения нормальной функциональной активности белка P53, вызванные мутациями в гене, могут приводить к злокачественному перерождению клетки, что подтверждается результатами множества исследований [Baker S. et al. 1989, Hollstein M. et al. 1991, Levine A. et al. 1991, Parada L. et al. 1984].

Связь полиморфизмов генов репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза с мутациями в *tp53* еще остается под вопросом, однако, уже опубликован ряд исследований, частично раскрывающих этот вопрос.

Например, в работе, посвященной поиску генетических факторов, предрасполагающих к мутациям в гене *tp53*, были генотипированы однонуклеотидные полиморфизмы 28 генов репарации ДНК у 173 пациентов с немелкоклеточным раком легких. Показано, что четыре полиморфизма (ХРА rs1800975, OGG1 rs1052133, PARP1 rs1136410 и NBS1 rs1805794) значимо связаны с количеством мутаций в гене *tp53* [Cho S et al. 2011].

Другие исследователи из Китая своей целью ставили расширение представлений о роли полиморфизмов генов репарации ДНК в модуляции эффектов, вызванных воздействием канцерогена винилхлорида. Был проведен анализ взаимодействий ген-среда между несколькими основными полиморфизмами в генах репарации ДНК и продукцией винилхлорид-индуцированных мутаций. Они генотипировали группу из 546 французских рабочих, задействованных в производстве указанного полимера. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение продукции мутантного белка Р 53 в зависимости от количества аллелей XRCC1 rs25487 399Gln ($p = 0,03$), ERCC2 rs1799793A ($p < 0,0001$) и rs13181G ($p = 0,0006$) [Li Y. et al. 2009].

В работе Mechanic и соавторов был исследован вопрос влияния полиморфизмов генов репарации ДНК и апоптоза на спектр мутаций в гене *tp53*. Они обследовали группу, состоящую из 309 пациентов с раком легких. Была обнаружена связь мутации в гене *tp53*, представляющей собой замену нуклеотидных пар G-C на T-A в клетках опухолей, с функциональными полиморфизмами гена ERCC2 rs1799793 и rs1052559. Отношения шансов составило 2,73 (95% CI = 0,98 — 7,61) [Mechanic L. et al. 2005].

1.3.2 Связь генетического полиморфизма с хромосомными aberrациями

Хромосомные aberrации являются грубым нарушением целостности генетического материала в клетке. Они могут приводить к потере, дупликации, активации или, наоборот, к инактивации генов, что, несомненно, отражается на функциональной и репродуктивной активности клеток. Связь хромосомных aberrаций с канцерогенезом впервые была показана еще в 1960 году [Nowell P., Hungerford D. 1960] и с тех пор роль этого повреждения, как фактора риска злокачественной трансформации клеток, подтверждена многочисленными исследованиями и в настоящее время уже не подвергается сомнению [Albertson D. et al. 2003, Boffetta P. et al. 2006, Lobo I. 2008].

Ионизирующее излучение как независимый фактор даже в небольших дозах вызывает множественные повреждения нитей ДНК, которые могут индуцировать образование хромосомных aberrаций различных типов [Friedl A. et al. 1998, Milacic S. 2009]. В мировой литературе имеются работы, указывающие на то, что генетические полиморфизмы в генах систем, ответственных за целостность генетического материала, могут модифицировать выход хромосомных aberrаций в ответ на облучение или воздействие повреждающих факторов другой природы. Например, при исследовании ассоциаций полиморфизмов нескольких генов репарации с рядом цитогенетических показателей у 149 детей, подвергавшихся экспонированию радоном, и 94 детей из контрольной группы Дружинин В.Г. с коллегами выявили повышенный общий уровень хромосомных aberrаций у носителей

гетерозиготного варианта Ser/Cys ($p=0,025$) полиморфизма Ser326Cys гена OGG1 (rs1052133), а также повышенный уровень aberrаций хроматидного типа у носителей генотипа APEX1 148 Glu/Glu (rs1130409) в сравнении с генотипом APEX1 Asp/Asp ($P=0,045$) [Дружинин В. и др. 2011].

Другая работа, проведенная на большей выборке (256 детей, экспонированных к радону, и 94 ребенка из группы сравнения), с последующим анализом значимости генов репарации ДНК как маркеров индивидуальной радиочувствительности, показала, что уровень ХА, индуцированных действием радона, был статистически значимо выше у носителей генотипов: OGG1 (rs1052133) Cys/Cys, OGG1 Ser/Cys (по сравнению с OGG1 Ser/Ser), ADPRT (rs1136410) Ala/Ala, ADPRT Val/Ala (по сравнению с ADPRT Val/Val) [Минина В. и др. 2011].

Еще одной группой ученых из России было осуществлено большое и комплексное исследование ассоциации аллельных вариантов ряда генов со спонтанными и индуцированными эффектами облучения в группах добровольцев (99 человек) и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (83). Они обнаружили достоверную связь с повышением уровня γ -индуцированных aberrаций хромосомного типа генотипов G/G полиморфизма OGG1 rs1052133 ($p=0,011$), A/A полиморфизма XPC rs2228001 ($p=0,041$), а также аллелей XRCC1 G1996 (rs25487), XRCC1 C589 (rs1799782) ($p=0,002$) и G полиморфизма XPD rs1799793 ($p=0,037$). Для последнего, ко всему прочему, было показано увеличение уровня спонтанных aberrаций при совместном носительстве с минорным аллелем XPD 862A [Сальникова Л. 2011].

Как известно, ответ клетки на повреждение генетического материала является неспецифическим и индуцируется генотоксическими агентами как физической (ионизирующее излучение), так и химической природы. Предполагая, что полиморфизмы генов репарации ДНК могут модифицировать ответ организма на химические генотоксиканты, группа ученых под руководством Wang F. провела обследование 475 китайских работников

коксового производства, подвергавшихся воздействию полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). Анализ показал наличие связи между полиморфизмами rs2228001 в гене XPC и rs1800975 в гене XPA с повышенным уровнем поврежденности ДНК лимфоцитов ($p = 0,01$) [Wang F. et al. 2010].

Их соотечественники, возглавляемые Zhao H., исследовали связь уровня БПДЭ-индуцированных аддуктов ДНК и полиморфизмами в генах ERCC1 и ERCC2 у 707 здоровых европеоидов. Повышенный уровень аддуктов ДНК наблюдался у лиц-носителей генотипов ERCC1 rs3212986AA (OR = 1,89, 95% CI = 1,03 — 3,48) [Zhao H. et al. 2008].

1.3.3 Связь генетического полиморфизма с последствиями лучевой и химиотерапии онкопатологий

Как известно, раковые клетки имеют высокую пролиферативную активность, в связи с чем они крайне чувствительны к действию различных генотоксических агентов, таких как химические мутагены и ионизирующая радиация. Эта особенность трансформированных клеток активно используется для терапии онкопатологий. Однако генетические полиморфизмы могут модифицировать эффективность работы систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза, что обуславливает более высокую или, наоборот, низкую чувствительность клеток (как раковых, так и нормальных из окружающих тканей) к терапии и, тем самым, влияет на результат лечения.

Например, исследование влияния полиморфизмов генов эксцизионной репарации оснований на выживаемость 170 пациентов с острым миелоидным лейкозом после химиотерапии выявило, что продолжительность жизни после терапии у носителей минорных аллелей XPD 751Gln и XPC 499Val меньше, чем у носителей диких аллелей ($p = 0,03$ и $p = 0,02$, соответственно). А пациенты, носящие оба аллеля одновременно, имеют более чем в 2 раза повышенный риск смерти по сравнению с носителями диких генотипов (HR = 2,49, 95% CI = 1,06 — 5,85) [Strom S. et al. 2010].

Burri и соавторы опубликовали результаты исследования, в ходе которого были обследованы и генотипированы 135 пациента с раком простаты,

прошедших лечение лучевой терапией. У лиц носителей генотипа XRCC1 rs25489 G/A с большей вероятностью развивалась половая дисфункция после облучения, чем у носителей генотипа G/G (67% по сравнению с 24%, $p = 0,048$), а у пациентов с комбинацией генотипов SOD2 rs4880 TC и XRCC3 rs861539 TC обнаружен повышенный риск отдаленных ректальных кровотечений по сравнению с другими комбинациями генотипов (14% по сравнению с 1%; $P = 0,002$) [Burri R. et al. 2008].

В работе китайских исследователей было обследовано 147 пациентов с немелкоклеточным раком легких, подвергшихся химиотерапии платиносодержащими веществами. Было показано, что носители генотипа NBS1 rs1805794 CC имели значимо больший период до начала последующего прогрессирования опухоли, чем носители генотипа GG (16 месяцев против 8, соответственно; $p = 0,04$) [Xu J. et al. 2012].

Группа ученых, возглавляемая Duldulao, исследовала связь генов репарации ДНК с ответом на неoadьювантную химиолучевую терапию (NT). Они изучили 132 пациента с раком прямой кишки, перенесших NT. Полиморфизм TP53 Arg72Pro (rs1042522) был ассоциирован с повышенной чувствительностью раковых клеток к mFOLFOX-6 ($P = 0,008$), а полиморфизмы XRCC1 Q399R (rs25487) и XPD K751Q (rs13181) с повышенной чувствительностью к 5-фторурацилу в сочетании с облучением [Duldulao M. et al. 2013].

Alsbeih и соавторы изучали связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов TGFB1, XRCC1 и XRCC3 и поздней реакцией на лучевую терапию у 60 пациентов с раком носоглотки. Аллельные варианты TGFB1 10Pro (rs1982073) и XRCC1 399Gln (rs25487) были ассоциированы со сниженным уровнем фиброза тканей по сравнению с соответствующими дикими аллелями ($OR = 0,41$, 95% CI = 0,20-0,86 и $OR = 0,30$, 95% CI = 0,10-0,89) [Alsbeih G. et al. 2010].

Мета-анализ 17 публикаций, включающих 1787 онкологических пациентов, перенесших химиотерапию, показал, что для полиморфизма ERCC1

rs11615, аллель Т ассоциирован со сниженной эффективностью химиотерапии (OR = 0,53, 95% CI = 0,35 — 0,81), низкой задержкой развития опухоли (HR = 1,69, 95% CI = 1,05 — 2,70) и плохой общей выживаемостью (HR = 2,03, 95% CI = 1,60 — 2,59) в азиатских популяциях. А аллель ERCC2 rs13181 G ассоциирован со сниженной эффективностью химиотерапии (OR = 0,56, 95% CI = 0,35 — 0,88), низкой задержкой развития опухоли (HR = 1,41, 95% CI = 1,02 — 1,95) и плохой общей выживаемостью (HR = 1,42, 95% CI = 1,11 — 1,81) у европеоидов [Yin M. et al. 2011].

Чтобы проверить предположение о связи полиморфизмов генов системы репарации ДНК по типу негомологичного соединения концов с исходом лечения химио-лучевой терапией, исследователи из США генотипировали 195 пациентов с немелкоклеточным раком легких, подвергшихся химио-лучевой терапии. У лиц-носителей минорного аллеля Lig4 rs1805388 был обнаружен повышенный риск развития лучевого пневмонита (HR = 2,08, 95% CI = 1,04 — 4,12, P = 0,037). Стратификация по половой принадлежности выявила повышенный риск у женщин-носительниц минорного аллеля XRCC5 rs3835 (HR = 4,69, 95% CI = 1,05 — 20,96) и у мужчин-носителей генотипа XRCC4 rs6869366 TT (HR = 8,67, 95% CI = 2,55 — 29,47) [Yin M. et al. 2012].

Ott и соавторы исследовали связь 12 полиморфизмов в 7 генах репарации ДНК и 2 полиморфизма в гене MTHFR с ответом опухолей на химиотерапию. Всего было обследовано 258 пациентов, перенесших химиотерапию. Из них 114 с аденокарциномой пищевода и 144 с раком желудка. Полиморфизмы XRCC3 rs861539 (P = 0,02) и rs861530 (P = 0,05) были ассоциированы с клиническим ответом у пациентов с раком желудка. Варианты XRCC3 rs861539 и rs1799794 показали связь с выживаемостью у больных рака пищевода (P = 0,02 и P = 0,03, соответственно). Также эти варианты имели прогностическую ценность у пациентов, перенесших резекцию на R0 стадии опухоли (P = 0,04 и P = 0,02, соответственно) [Ott K. et al. 2011].

Генотипирование по 14 полиморфизмам в генах ATM, ERCC2, LIG4, MLH1 и XRCC3 698 пациентов с раком простаты, прошедших лечение

трехмерной конформационной лучевой терапией (3D-CRT), выявило связь между желудочно-кишечной токсичностью и полиморфизмом XRCC3 rs1799794. Отношение шансов для гомозигот GG составило 5,65, при 95% доверительном интервале 1,95 — 16,38, для гетерозигот GA OR = 2,75, 95% CI = 1,25 — 6,05 [Fachal L. et al. 2012].

При исследовании 119 американских пациентов с раком поджелудочной железы была выявлена связь полиморфизма CHEK1 rs521102 со снижением выживаемости пациентов после лучевой и комбинированной терапии ($p < 0,05$) [Okazaki T. et al. 2008].

Chang-Claude с коллегами исследовали пациенток с раком груди, перенесших хирургическое вмешательство и лучевую терапию в течение 51 месяца. Всего было прогенотипировано 409 пациенток, 131 из которых имели телеангиэктазию, а 28 фиброз. Пациентки с полиморфным вариантом TP53 rs1042522 имели повышенный риск развития телеангиэктазии. Отношение шансов для носителей минорного аллеля составило 1,66 (95% CI = 1,02 — 2,72). А гаплотип сочетающий минорные варианты полиморфизмов генов TP53 и PIN3 имел в два раза повышенный риск развития телеангиэктазии (OR = 1,97, 95% CI = 1,11 — 3,52) [Chang-Claude J. et al. 2009].

Hirata H. с коллегами прогенотипировали полиморфизм BCL2 rs2279115 у 216 пациентов с раком почки и 209 здоровых, соответствующих по полу и возрасту, лиц. Тест Каплана-Мейера показал, что выживаемость среди пациентов с генотипом CC была значительно хуже, чем у носителей CA и AA генотипов. Также носители CC генотипа имели достоверно сниженную экспрессию белка Bcl2 и повышенную пролиферативную активность в клетках рака почки [Hirata H. et al. 2009].

Те же авторы исследовали связь полиморфизма гена BCL2 с уровнем PSA в крови. Они генотипировали 140 пациентов с раком простаты и 167 подобранных по возрасту и полу здоровых людей. Была обнаружена статистически значимая разница во времени, прошедшем без рецидива, между носителями C/C и C/A+A/A генотипов. Также было отмечено, что

генотип BCL2 C/C является независимым фактором риска рецидива после простатэктомии по данным мультивариантного анализа [Hirata H. et al. 2009].

В работе, посвященной выявлению связи между полиморфизмами гена BCL2 и исходом лечения острой миелоидной лейкемии, были обследованы 99 пациентов с острой миелоидной лейкемией, прошедших курс терапии. Было прогенотипировано два однонуклеотидных полиморфизма BCL2 -938C>A (rs2279115) и 21A>G (rs1801018). Ни тот, ни другой полиморфизм не были ассоциированы с полной ремиссией после лечения. Носители генотипа 21AA имели достоверно более длинные медианы выживаемости без лейкемии ($P < 0,001$), выживаемости без рецидивов ($P = 0,004$) и общей выживаемости ($P = 0,04$). Мультивариантный анализ подтвердил, что данные полиморфные варианты гена BCL2 являются независимыми прогностическими факторами для выживаемости без лейкемии ($HR = 1,83$, 95% CI = 1,02 — 3,45) и выживаемости без рецидивов ($HR = 3,13$, 95% CI = 1,34 — 6,43) [Moon J. et al. 2010].

1.3.4 Связь генетического полиморфизма с онкопатологиями

Злокачественное перерождение клетки, как правило, развивается вследствие серьезных повреждений генетического материала. Независимо от того, какими факторами они вызваны, в норме такие повреждения должны репарироваться, либо, если восстановление последовательности ДНК невозможно, клетка должна элиминироваться с помощью апоптоза. Закономерно предположить, что эффективность работы этих систем поддержания целостности генома клетки варьируется от человека к человеку и зависит от индивидуальных наследственных особенностей, таких как генетические полиморфизмы. Опубликовано большое количество работ, посвященных проблеме связи полиморфизмов генов систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза с риском развития онкопатологий различных видов и локализаций. Рассмотрим результаты некоторых из этих работ.

Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта

Мета-анализ 8 публикаций, посвященных исследованию связи рака

полости рта с полиморфизмами гена XRCC1 в различных популяциях, насчитывающих в сумме 1326 случаев рака и 3130 контролей, показал достоверную связь полиморфизма XRCC1 Arg194Trg (rs1799782) с раком полости рта среди азиатских популяций. Отношение шансов составило 1,347 (95% CI = 1,000 — 1,814) при сравнении аллелей, 1,378 (95% CI = 1,070 — 1,775) при сравнении ТТ гомозигот с СС гомозиготами и 1,420 (95% CI = 1,041 — 1,936) при сравнении по доминантной модели [Zhou C. et al. 2009].

Группа исследователей под руководством Pan J. изучала 387 белых пациентов с раком пищевода и 462 человек из группы контроля, подобранной по полу, возрасту и расовой принадлежности. Они пришли к выводу, что для гетерозигот ХРА rs1800975 AG риск развития рака пищевода в 2,11 раз выше (95% CI = 1,33 — 3,35), а для гомозигот с генотипом GG в 3,10 раз выше (95% CI = 1,94 — 4,95) [Pan J. et al. 2009].

В работе Kim, посвященной оценке связи метастазирования рака желудка с полиморфизмами в генах PARP1 и MMP2, были обследованы 326 пациентов с хроническим гастритом и 153 пациента с раком желудка. Генотип PARP1 rs1136410 показал достоверную связь с частотой метастазов в лимфоузлы у пациентов с раками (OR = 2,19, $p = 0,02$), степенью метастазирования ($p = 0,035$) и инвазивностью опухоли ($p = 0,035$) [Kim J. et al. 2011].

В работе Ma, Biao и Cao были проанализированы данные из 5 публикаций о 1621 пациенте с раком желудка и 2639 лицах из группы контроля. Они обнаружили, что полиморфизм MDM2 rs2279744 был достоверно ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка. Отношение шансов составило 1,54 (95% CI = 1,04 — 2,29) при сравнении GG с TT и 1,49 (95% CI = 1,30 — 1,72) при сравнении GG с GT/TT [Ma Y. et al. 2013].

Исследователи из Китая провели обобщенный анализ публикаций, посвященных проблеме связи полиморфизма TP53 rs1042522 с раком желудка. По результатам мета-анализа данный полиморфизм был ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка в азиатской подгруппе. Отношения шансов составили 1,15 (95% CI = 1,05 — 1,26) для аддитивной

модели, 1,18 (95% CI = 1,05 — 1,328) для доминантной модели и 1,20 (95% CI = 1,01 — 1,43) для рецессивной [Tang W. et al. 2012].

Влияние полиморфизма APEX1 rs1760944 на выживаемость больных раком желудка было изучено Zhao и коллегами. Они прогенотипировали 925 пациентов. Анализ выживаемости показал, что продолжительность жизни носителей генотипа rs1760944 TT (55 месяцев) и носителей генотипов GT/GG (78 месяцев) достоверно отличались ($P = 0,025$). Протективный эффект G аллеля также выявлен при стратификации пациентов по размеру опухоли (HR = 0,66, 95% CI = 0,49 — 0,88), диффузному типу рака (HR = 0,76, 95% CI = 0,60 — 0,97), метастазированию в лимфоузлы (HR = 0,73, 95% CI = 0,58 — 0,92) и ряду других показателей [Zhao Q. et al. 2011].

При исследовании 79 пациентов с колоректальным раком и 247 здоровых людей из группы сравнения было показано, что частота аллелей OGG1 326Cys (OGG1 rs1052133) и APEX1 148Glu (APEX1 rs1130409) была значимо выше в группе с онкологиями, чем в контрольной группе: отношения шансов составили 2,77 (95% CI = 1,40 — 5,48) и OR = 3,43 (95% CI = 1,76 — 6,70) соответственно [Canbay E. et al. 2011].

В рамках исследования CORSA (colorectal cancer study of Austria) было генотипировано 3091 человек европеоидной расы. В результате исследования не было обнаружено связи полиморфизма XRCC1 rs25487 с риском развития колоректального рака. Отношение шансов для гомозигот по минорному аллелю составило 1,47 (95% CI = 0,81 — 2,65) [Gsur A. et al. 2011].

Kilpivaara и соавторы выявили статистически достоверное увеличение риска развития колоректального рака при наличии полиморфизма CHEK2 rs17879961. Частота встречаемости полиморфизма у больных колоректальным раком составила 7,8% (76 человек из 972) против 5,3% (100 из 1885) у группы здорового контроля. Соотношение шансов составило 1,43 при 95% доверительном интервале = 1,06 — 1,95, $P = 0,02$ [Kilpivaara O. et al. 2004].

Wang J. и соавторы обобщили результаты работ, относящихся к проблеме связи полиморфизма TP53 rs1042522 с колоректальным раком и

опубликованных до мая 2010 года. В исследование вошли данные о 3603 пациентах с колоректальным раком и 5524 контролях. Ни в целом, ни после стратификации по национальности не было обнаружено связи указанного аллельного варианта с раком прямой кишки [Wang J. et al. 2011].

Злокачественные новообразования печени и желчного пузыря

В работе китайских исследователей были изучены 204 человека с аденокарциномой желчного пузыря и 209 здоровых контролей. Было обнаружено, что распределение генотипов по полиморфизму OGG1 Ser326Cys (rs1052133) среди контролей достоверно отличалось от аналогичного распределения в основной группе. Повышенный риск развития рака желчного пузыря отмечен как для гетерозигот 326Ser/Cys (OR = 1,9, 95% CI = 1,0 — 3,7), так и гомозигот 326Cys/Cys (OR = 4,5, 95% CI = 1,1 — 22,4) [Jiao X. et al. 2007].

Srivastava с коллегами проанализировали 16 полиморфизмов в 8 генах, вовлеченных в процессы репарации ДНК, апоптоза и воспаления, чтобы найти комбинации генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к раку желчного пузыря. Для полиморфизмов OGG1 rs2072668 и ERCC2 rs1799793 отношение шансов развития рака желчного пузыря у носителей минорного аллеля составило, соответственно, 1,63 (95% CI = 1,14 — 2,43) и 2,12 (95% CI = 1,12 — 4,01) [Srivastava K. et al. 2011]. Эта же группа ученых провела исследование случай-контроль, включавшее 230 пациентов с раком желчного пузыря и 230 здоровых контролей из популяции северной Индии. Выявлено, что генотипы ERCC2 rs1799793 AA, MSH2 IVS1 + 9G > C CC, OGG1 rs2072668 GG и CG + GG статистически значимо ассоциированы с повышенным риском развития рака желчного пузыря (отношения шансов равны 2,1; 1,8; 2,5; 1,8, соответственно) [Srivastava K. et al. 2010].

Крупное исследование связи полиморфизмов системы эксцизионной репарации оснований с раками желчной системы в китайской популяции, включавшее 411 пациентов с онкологиями и 786 человек из контрольной группы, позволило авторам сделать несколько выводов: аллель APEX1 148Glu (rs1130409) отрицательно связан с камнями в желчном пузыре ($p = 0,03$); лица-

носители аллеля XRCC1 280His (rs25489) имеют на 50% меньший риск развития рака желчных протоков по сравнению с носителями XRCC1 280Arg/Arg генотипа (OR = 0,5, 95% CI = 0,3 — 0,9); носители генотипа XRCC1 (rs1799782) 194Trp/Trp имеют в 1,9 раза больший риск развития рака желчных протоков по сравнению с носителями генотипа 194Arg/Arg (OR = 1,9, 95% CI = 1,1 — 3,5 [Huang W. et al. 2008].

Чтобы уточнить связь полиморфизма rs2279744 гена MDM2 с развитием рака печени, Ma H. и коллеги осуществили мета-анализ 7 публикаций, содержащих данные о 2725 человек. Они обнаружили дозозависимую связь MDM2 rs2279744 G аллеля с повышенным риском развития рака печени как в европеоидных, так и в азиатских популяциях (OR = 1,59, 95% CI = 1,42 — 1,78) [Ma H. et al. 2012].

Злокачественные новообразования поджелудочной железы

В работе, целью которой было выявление связи полиморфизмов генов детоксикации и репарации ДНК с раком поджелудочной железы, были обследованы 189 пациентов с раком поджелудочной железы и 486 здоровых человек. В результате работы был выявлен повышенный риск развития данной онкологии у носителей минорного аллеля 326Cys (OGG1 rs1052133). Отношение шансов для носителей генотипов Ser/Cys или Cys/Cys по сравнению с генотипом Ser/Ser составило 1,57 (95% CI = 1,04 — 2,39) [Zhang J. et al. 2011].

Обследовав 481 пациента с раком поджелудочной железы и 625 здоровых людей из группы контроля, McWilliams с коллегами обнаружили, что люди, выкуривающие более 40 пачек сигарет в год и носящие как минимум один аллель ERCC2 rs1799793A, имели повышенный риск развития рака (OR = 2,78, 95% CI = 1,28 — 6,04) [McWilliams R. et al. 2008].

Злокачественные новообразования легких

Для прояснения роли генов репарации ДНК в развитии рака легких, международный консорциум по раку легких, провел мета-анализ исследований, посвященных данной теме. Были обобщены данные по 18 полиморфным вариантам 12 генов репарации ДНК из 14 работ. Основываясь на 2569 случаях

рака и 4178 контролях из 4 исследований, гомозиготные генотипы OGG 326Cys/Cys (rs1052133) и ERCC2 751Gln/Gln (rs13181) были ассоциированы с повышенным риском развития рака легких в европеоидной популяции: OR = 1,34 (95% CI = 1,01 — 1,79) и OR = 1,19 (95% CI = 1,02 — 1,39) соответственно. А носительство аллеля XRCC3 rs861539 T было ассоциировано с пониженным риском развития рака легких в европеоидной популяции. Отношения шансов составили 0,89 (95% CI = 0,79 — 0,99) для гетерозигот и 0,84 (95% CI = 0,71 — 1,00) для гомозигот [Hung R. et al. 2007].

В ходе исследования связи ряда полиморфизмов генов репарации ДНК с выживаемостью после немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) были обследованы 568 пациентов с указанным заболеванием. Обнаружены значимые эффекты для полиморфизмов XPC rs228000 (Ala499Val; $p = 0,002$) и ERCC1 rs11615 (Asn118Asn; $p = 0,012$) [Dong J. et al. 2012].

Исследование связи нескольких полиморфизмов гена NBS1 с повышенным риском развития рака легких в южно-китайской и восточно-китайской популяциях, включавшее 1559 пациентов с раками и 1679 здоровых людей, выявило повышенный риск развития данной патологии у носителей генотипа rs2735383 CC по сравнению с GG и GC генотипами (OR = 1,40, 95% CI = 1,18 — 1,66, $p < 0,01$). Также у носителей rs2735383 CC генотипа индуцировалось больше хроматидных аббераций в лимфоцитах после облучения на рентгеновской установке ($p < 0,001$) [Yang L. et al. 2012].

В работе В. Ağaçhan и соавторов были исследованы 98 пациентов с раком легкого и 67 здоровых индивидов. Было обнаружено, что носители аллеля APE1 148Glu имеют увеличенный в 3,23 раза риск развития рака легкого по сравнению с диким аллелем ($p < 0,0001$) [Ağaçhan B. 2009].

Yin с соавторами прогенотипировали 165 пациентов с немелкоклеточным раком легких, перенесших химиолучевую терапию. Они выявили, что генотип APEX1 rs1130409 148Asp/Asp по сравнению с генотипом Glu/Glu оказывает эффект на развитие пневмонии второй и более степени после терапии (HR = 3,61, 95% CI = 1,64 - 7,93). Причем риск повышается с увеличением количества

аллеля 148Asp ($p < 0,01$). А вот генотип XRCC1 rs25487 399Gln/Gln по сравнению с генотипом Arg/Arg, наоборот, снижает риск ($HR = 0,48$, 95% CI = 0,24 — 0,97) [Yin M. et al. 2011].

Исследование случай-контроль, проведенное на корейской популяции и включавшее обследование 114 пациентов с базально-клеточной карциномой, 98 пациентов с плоскоклеточной карциномой и 207 здоровых человек, обнаружило, что носители аллеля XRCC1 194Trp (rs1799782) имели меньший риск развития плоскоклеточного рака ($OR = 0,06$, 95% CI 0,006 — 0,630), а индивиды с генотипами XRCC1 rs25487 399Arg/Gln и 399Gln/Gln имели более чем в 2 раза больший риск развития базально-клеточно карциномы, чем носители генотипа 399Arg/Arg. Отношения шансов составили 2,812 (95% CI = 1,32 — 5,98) и 2,324 (95% CI = 1,11 — 4,86) соответственно [Kang S. et al. 2007].

Buch и соавторы исследовали связь между 240 однонуклеотидными полиморфизмами в генах репарации ДНК и клеточного цикла с риском развития рака легких. Обследованная группа состояла из курящих и бросивших табакокурение (722) и некурящих (929) лиц из европеоидной популяции. Среди полиморфизмов, имеющих наиболее сильную корреляцию с раком легких, был также XRCC1 rs1799782 ($p = 0,006$) [Buch S. et al. 2012].

В работе Kiyohara и соавторов были исследованы 462 пациента с раком легких и 379 здоровых контроля из японской популяции. Они изучали связь генетических полиморфизмов, участвующих в метаболизме канцерогенов и в репарации ДНК, с риском развития рака легкого. Была обнаружена связь полиморфизма XRCC1 rs25487 с повышенным риском развития рака легких ($OR = 1,54$, 95% CI = 1,12 — 2,13) [Kiyohara C. et al. 2012].

В работе итальянских исследователей было проанализировано 102 однонуклеотидных полиморфизма в 34 ключевых генах репарации ДНК и клеточного цикла у 299 пациентов с раком легких и 317 здоровых лиц из 6 стран центральной и восточной Европы. Была выявлен повышенный риск развития рака легких для гомозиготных носителей минорного варианта полиморфизма Lig3 rs1052536 ($OR = 2,05$, 95% CI = 1,25 — 3,38) [Landi S. et al.

2006].

При изучении связи нескольких полиморфизмов генов, вовлеченных в процесс репарации ДНК с риском развития немелкоклеточного рака легких в китайской популяции, было обследовано 581 пациентов с указанным заболеванием и 603 здоровых человека. Анализ результатов показал, что лица с генотипом ХРА rs1800975 AA имеют повышенный риск развития рака легких по сравнению с носителями аллеля G ($OR = 1,28$, 95% CI = 1,20 — 2,08), как и некурящие лица-носители аллеля ERCC2 312Asn (rs1799793) по сравнению с гомозиготами 312Asp/Asp ($OR = 2,10$, 95% CI = 1,22 — 3,64) [Qian B. et al. 2011].

В исследовании, посвященном рассмотрению связи между полиморфизмами в генах ERCC2, ERCC1 и XRCC1 и выживаемостью некурящих женщин с легочной аденокарциномой, были генотипированы 257 пациенток. Скорректированные коэффициенты риска развития рака для лиц с ERCC1 rs11615 CT или TT генотипом составили 1,48 ($p = 0,009$) и 2,67 ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с носителями CC генотипа [Yin Z. et al. 2009].

В работе Zhang и соавторов был проведен обобщенный анализ 48 исследований, посвященных изучению связи полиморфизмов в гене ERCC1 с риском развития рака. Было обнаружено, что генотипы, несущие аллель ERCC1 rs3212961A, статистически значимо связаны с повышенным общим риском развития рака (отношение шансов для сравнения AA против CC составило 1,36, 95% CI = 1,10 — 1,68; AC против CC: 1,11, 95% CI = 0,99 — 1,26; AA/AC против CC: 1,15, 95% CI = 1,02 — 1,29). Для аллеля ERCC1 rs11615 C не было обнаружено связи с общим риском развития рака, однако, после стратификации по этнической принадлежности и типам рака выявлена связь гомозиготного варианта с повышенным риском развития раком легких и гетерозиготного генотипа с риском развития рака кожи [Zhang L. et al. 2012].

При изучении полиморфизмов генов системы эксцизионной репарации ДНК как фактора генетической предрасположенности к раку легкого Кузнецова И.А. с соавторами обследовали 65 больных раком легкого и 100 здоровых

доноров и выявили повышение частоты генотипа TG полиморфизма XPD rs1799793 у больных раком легкого ($OR=8,09$, $CI = 3,19-20,88$). Отношение шансов рака легкого для носителей G-аллеля составило 15,3 ($CI = 9,14-40,44$) [Кузнецова И. и др. 2011].

Kiyohara и Yoshimasu провели обобщенное исследование 15 публикаций, насчитывающих в сумме 5004 случаев рака и 6478 здоровых контролей. Они обнаружили повышенный риск развития рака легких среди носителей генотипа ERCC2 751Gln/Gln (rs13181). Отношение шансов составило 1,30 при 95% доверительном интервале равном 1,14 — 1,49 [Kiyohara C., Yoshimasu K. 2007].

Для проверки гипотезы о том, что полиморфизмы в генах репарации двунитевых разрывов ДНК могут модифицировать восприимчивость к раку легких и служить маркерами данного заболевания, было исследовано 152 пациента с немелкоклеточным раком легких и контрольная группа, состоящая из 162 человек. Обнаружена достоверная связь между риском развития рака легких и полиморфизмами XRCC4 rs1805377 и Lig4 rs1805388 как по отдельности ($OR = 2,38$, 95% $CI = 1,05 — 5,76$ и $OR = 1,64$, 95% $CI = 1,03 — 2,62$ соответственно), так и при комбинированном анализе нескольких полиморфизмов ($OR = 8,74$, 95% $CI = 2,27 — 57,55$) [Tseng R. et al. 2009].

В работе Hung и соавторов были исследованы 27 вариантов генов репарации ДНК и 10 вариантов генов регуляции клеточного цикла у 1604 пациентов с раком легких и 2053 контролей. Было выяснено, что носители аллеля CHEK2 157I (rs17879961) имеют в 1,58 раз больший риск развития рака легких (95% $CI = 1,14 — 2,17$) [Hung R. et al. 2007].

Группа исследователей из госпиталя китайского медицинского университета города Тайчунг изучала связь полиморфизмов гена XRCC4 с различными типами раков на выборках разных размеров (от 164 до 370 случаев рака и от 266 до 649 контрольных лиц). Ими была обнаружена связь минорного аллеля XRCC4 rs6869366 G с раком легких ($P = 0,009$), детской лейкемией ($P = 0,002$) и колоректальным раком ($P < 0,001$) в тайваньской популяции [Bau D. et al. 2010, Hsu N. et al. 2009, Wu K. et al. 2010].

В работе польских исследователей была изучена связь полиморфизмов генов RAD51, XRCC2 и XRCC3 с колоректальным раком в польской популяции. Обследуемая группа была представлена 100 пациентами с инвазивной аденокарциномой толстой кишки и 100, подобранными по полу, возрасту и этническому признаку, здоровыми лицами. Носители гаплотипов XRCC3 rs861539 TT/XRCC2 rs3218536 GG и XRCC3 rs861539 CC/XRCC2 rs3218536 AA имели повышенный риск развития рака толстой кишки ($OR = 5,70$, $95\% CI = 1,10 — 29,5$ и $OR = 12,4$, $95\% CI = 1,63 — 94,9$, соответственно). А генотип RAD51 rs1801320 CC снижал риск развития указанной патологии как независимо ($OR = 0,06$, $95\% CI = 0,02 — 0,22$), так и в сочетании с другими полиморфизмами [Krupa R. et al. 2011].

Для прояснения связи полиморфизма MDM2 rs2279744 с раком легких He W. и соавторы осуществили мета-анализ данных о 6696 случаях рака легких и 7972 контролях из 8 публикаций, используя программное обеспечение METAGEN. Была обнаружена связь исследуемого полиморфизма с повышенным риском развития рака легких ($OR = 1,143$, $95\% CI = 1,047 — 1,247$). Стратификационный анализ по национальности, полу и табакокурению выявил связь rs2279744 с раком легких среди азиатских популяций ($OR = 1,260$, $95\% CI = 1,111 — 1,429$), у женщин ($OR = 1,282$, $95\% CI = 1,062 — 1,548$) и у некурильщиков ($OR = 1,328$, $95\% CI = 1,119 — 1,575$) [He W. et al. 2012].

Исследователи из Японии прогенотипировали два полиморфизма - 938C>A (rs2279115) и 21A>G (rs1801018) гена BCL2 у 168 пациентов с неплоскоклеточным раком легких. Результаты анализа показали, что медиана выживаемости у пациентов с генотипами -938AA и -938AC была достоверно короче по сравнению с носителями генотипа -938CC ($P = 0,027$). На основании мультивариантного анализа ухудшение статуса ($HR = 2,424$, $95\% CI = 1,727 — 3,262$), неаденокарциномной гистологии ($HR = 1,512$, $95\% CI = 1,167 — 1,938$) и BCL2 -938AA + AC генотип ($HR = 1,219$, $95\% CI = 1,024 — 1,456$) были признаны достоверными независимыми прогностическими факторами для выживаемости [Masago K. et al. 2013].

Злокачественные новообразования мочевыделительной системы

Исследование 251 японских пациентов с раком мочевого пузыря и 251 здоровых людей выявило, что частота генотипа 326Cys/Cys (OGG1 rs1052133) была значительно выше в группе с онкологиями, чем в группе сравнения. Отношение шансов (OR) составило 1,85 ($p = 0,02$) по сравнению с генотипом Ser/Ser и 2,05 ($p = 0,01$), по сравнению с Ser/Cys [Arizono K. et al. 2008].

Gangwar с коллегами обследовал 212 пациентов с раком мочевого пузыря и 250 здоровых людей. Генотип OGG1 326Cys/Cys (OGG1 rs1052133) был ассоциирован с повышенным риском развития уротелиального рака мочевого пузыря. Отношение шансов составило 2,10, при $p = 0,03$ [Gangwar R. et al. 2009].

Stern с соавторами провели мета-анализ модифицирующего влияния полиморфизмов генов репарации ДНК на риск развития рака мочевого пузыря под влиянием табакокурения. В анализ были включены 5282 случая рака и 5954 контроля из 13 исследований. Обнаружена слабая, но значимая связь с минорными аллелями по полиморфизмам ERCC2 rs1799793 (OR = 1,10, $p = 0,021$), NBS1 rs1805794 (OR = 1,09, $p = 0,028$) и XPC rs2228000 (OR = 1,10, $p = 0,044$) [Stern M. et al. 2009].

Rouissi с коллегами исследовали влияние табакокурения и полиморфизмов в генах XPC, ERCC2 и ERCC5 на развитие рака мочевого пузыря. Было обследовано 193 тунисских пациента с диагностированным раком мочевого пузыря. Выявлена связь генотипа XPC 939Gln/Gln с 2,09 раз повышенным риском развития указанной онкологии по сравнению с генотипом 939Lys/Lys ($p = 0,03$) [Rouissi K. et al. 2011].

В ходе исследования 1150 случаев карциномы мочевого пузыря и 1149 здоровых индивидов из латиноамериканской популяции выяснилось, что гетеро- или гомозиготы по полиморфизму PARP1 rs1136410 имели повышенный риск развития рака мочевого пузыря по сравнению с гомозиготами, несущими дикий аллель (OR = 1,24 95% CI = 1,02 — 1,51) [Figueroa J. et al. 2007].

В работе Figueroa и соавторов исследовалась связь 39 полиморфизмов 7

генов репарации ДНК с риском развития рака мочевого пузыря в испанской популяции. Было обследовано 1150 лиц с диагностированным раком мочевого пузыря и 1149 человек из группы контроля. У носителей аллеля XRCC4 rs1805377 A по сравнению с гомозиготами GG наблюдалось повышение риска развития рака мочевого пузыря ($OR = 1,33$, 95% CI = 1,08 — 1,64), как и у носителей гомозиготного генотипа XRCC3 rs861539 TT по сравнению с гомозиготами CC ($OR = 1,17$, 95% CI = 1,00 — 1,36) [Figuerola J. et al. 2007].

При исследовании связи генетических вариантов генов XRCC4 и XRCC3 с раком мочевого пузыря у 211 пациентов и 244 контрольных лиц из северо-индийской популяции было обнаружено, что генотипа XRCC4 rs6869366 GG значимо ассоциирован со сниженным риском развития рака мочевого пузыря ($OR = 0,27$, $P = 0,02$) [Mittal R. et al. 2012].

Изучив результаты 14 публикаций, содержащих в сумме данные о 2176 пациентах с раком мочевого пузыря и 2798 контролях, Yang Z. с коллегами заключили, что полиморфизм TP53 rs1042522 ассоциирован с повышенным риском развития рака мочевого пузыря в азиатской подгруппе (аддитивная модель: $OR = 1,72$, 95% CI = 1,04 — 1,33; доминантная модель: $OR = 1,268$, 95% CI = 1,00 — 1,60). Для подгруппы европеоидов связи данного полиморфизма с указанной онкологией не выявлено [Yang Z. et al. 2013].

Margulis с коллегами изучали влияние основных генетических вариантов генов репарации двунитевых разрывов ДНК на риск развития рака почек. Были генотипированы 326 европеоидных больных раком почек и 335 здоровых лиц, в качестве группы сравнения. Носительство хотя бы одного аллеля XRCC4 rs1805377 A было ассоциировано с достоверно повышенным риском развития рака почек ($OR = 1,56$, 95% CI = 1,08 — 2,26). Также повышенный риск имели носители гомозиготного варианта NBS1 rs1805794 CC ($OR = 2,13$, 95% CI = 1,17 — 3,86) [Margulis V. et al. 2008].

В работе китайских исследователей были изучены 612 человек с раком почек и 632 здоровых человека. Было обнаружено, что по сравнению с rs1130409 TT/TG генотипами вариант GG достоверно повышает риск развития

рака почек (OR = 1,47, 95% CI 1,10 — 1,95), особенно в подгруппах людей с индексом массы тела $> 23 \text{ кг/м}^2$ (OR = 1,54, 95% CI 1,06 — 2,22), мужчин (OR = 1,70, 95% CI 1,17 — 2,46), некурящих (OR = 1,56, 95% CI 1,11 — 2,21), редко курящих (OR = 2,01, 95% CI 1,02 — 2,95) и злоупотребляющих алкоголем (OR = 2,00, 95% CI 1,13 — 3,54) [Cao Q. et al. 2011].

В исследовании случай-контроль, проведенном на 325 европеоидных пациентах с раком почек и 335 здоровых контролях, подобранных по возрасту, полу и месту проживания, было показано, что носители гетерозиготного генотипа XPA rs1800975 AG имели в 1,78 раз больший риск развития рака почек (95% CI = 1,18 — 2,69), а для гомозигот GG риск увеличивался до 2,43 раз (95% CI = 1,57 — 3,75). Повышение риска наблюдалось как для доминантной, так и для рецессивной модели [Lin J. et al. 2008].

Злокачественные новообразования половой системы

В работе Silva с коллегами были обследованы 239 пациентов с раком простаты на ранних стадиях и 186 пациентов с поздними стадиями рака простаты. Было обнаружено, что носители генотипа NBS1 rs1805794 GG имеют почти в 2 раза больший риск развития тяжелых стадий указанной патологии, чем носители генотипов CG и CC (OR = 1,87, 95% CI = 1,26 — 2,79, $p = 0,002$) [Silva J. et al. 2012].

Woelfelschneider и соавторы анализировали связь уровня экспрессии иРНК в лимфоцитах 376 пациентов с раком простаты с полиморфизмами ERCC1 rs11615 T>C, ERCC1 rs3212986 C>A, MDM2 rs2279744 T>G и TP53 rs17878362 (p53PIN3). Носители гаплотипа ERCC1 CC имели достоверно более низкий уровень экспрессии иРНК, чем носители других гаплотипов ($P = 0,001$). При применении логистической регрессии, было обнаружено, что у лиц с ERCC1 CC гаплотипом в 1,69 раз более вероятно снижение уровня ERCC1 иРНК (95% CI = 1,06 — 2,71) [Woelfelschneider A. et al. 2008].

Yang J. с коллегами объединили результаты 7 исследовательских работ, насчитывающих в сумме 5151 случай рака простаты и 1003 контроля. Они обнаружили, что MDM2 rs2279744 G аллель был достоверно ассоциирован как

с пониженным риском развития рака простаты (OR = 0,85, 95% CI = 0,74 — 0,97), так и со сниженной степенью малигнизации опухоли (OR = 0,85, 95% CI = 0,75 — 0,96). Стратификационный анализ показал, что эти закономерности справедливы только для подгруппы европеоидов, но не азиатов [Yang J. et al. 2012].

С целью суммировать информацию из 18 случай-контроль исследований, посвященных связи полиморфизма TP53 rs1042522 с раком яичников, Shen с коллегами провели мета-анализ, который включал 2193 пациентки с раком яичников и 5175 контрольных женщин. В целом не было обнаружено связи данного ОНП и раком яичников. Однако когда анализ был ограничен только высококачественными исследованиями, был обнаружен пониженный риск развития рака яичников для носителей генотипа Arg/Arg по сравнению с носителями Arg/Pro+Pro/Pro (OR = 0,84, 95% CI = 0,74 — 0,96) [Shen S. et al. 2012].

Злокачественные новообразования молочной железы

Исследование случай-контроль, проведенное на 390 женщинах из северной Индии (155 случаев рака молочной железы и 235 контрольных женщин) выявило значимое повышение риска развития рака молочной железы для гомозигот APEX1 rs1130409 GG (OR = 3,35, 95% CI = 1,36 — 8,26), гетерозигот APEX1 rs1130409 GT (OR = 2,42, 95% CI = 1,56 — 3,76) и для генотипов GT + GG в сумме (OR = 2,52, 95% CI = 1,65 — 3,86). Также повышение риска было отмечено для гомозигот XRCC1 rs25487 AA (OR = 2,91, 95% CI = 1,66 — 5,10) и генотипов AA + AG в сумме (OR = 1,41, 95% CI = 0,903 — 2,19) по сравнению с гомозиготами GG [Mitra A. et al. 2008].

При генотипировании 752 европеоидных и 141 афро-американских женщин было обнаружено повышение риска развития рака молочной железы у европеоидных носительниц генотипов APEX1 rs1130409 GG (OR = 1,44, 95% CI = 1,03 — 2,00) и PARP1 762Val/Val (OR = 1,45, 95% CI = 1,03 — 2,03) [Smith T. et al. 2008].

Исследование связи однонуклеотидных полиморфизмов в генах XRCC1,

XRCC2 и XRCC3 с раком молочной железы, проведенное на 1109 киприотских пациентках с диагностированным раком молочной железы и 1177 здоровых женщинах сопоставимого возраста, показало, что носители аллеля XRCC1 280His (rs25489) имеют повышенный риск развития рака молочной железы (OR = 4,68, 95% CI = 1,01 — 21,7), а аллель XRCC2 188His (rs3218536) был ассоциирован с протективным эффектом в отношении указанного заболевания (OR = 0,79, 95% CI = 0,62 — 1,00) [Loizidou M. et al. 2008].

Доброкачественные опухоли молочной железы являются риском развития рака груди. Jorgensen с коллегами прогенотипировал 3212 женщин, из которых у 482 были обнаружены доброкачественные опухоли груди. Минорные варианты полиморфизмов XRCC1 Arg194Trp (rs1799782) и ERCC4 Arg415Gln (rs1800067) были ассоциированы с риском развития доброкачественных новообразований молочной железы (HR = 1,36, 95% CI = 1,06 — 1,74) [Jorgensen T. et al. 2009].

Анализ связи однонуклеотидных полиморфизмов генов репарации ДНК с риском развития рака груди, проведенный на группах женщин с раком груди (1170 случаев) и сопоставимых с ними по национальности и возрасту здоровых женщин (2115), выявил повышенный риск развития рака груди у женщин имеющих генотипы XRCC1 rs25487 399Arg/Gln + Gln/Gln по сравнению с генотипом Arg/Arg (OR = 1,24, 95% CI = 1,01 — 1,51). Данная связь наблюдалась только в группе женщин, находящихся в постменопаузе [Roberts M. et al. 2011].

При исследовании 285 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, 168 пациентов с раком груди и 627 здоровых лиц из северо-индийской популяции была обнаружена значимая связь предрасположенности к раку груди с гомозиготным генотипом ERCC2 rs13181 751Gln/Gln (OR = 4,4, 95% CI = 2,4 — 8,1), гетерозиготным генотипом 751Lys/Gln (OR = 2,1, 95% CI = 1,3 — 3,5) и комбинированными генотипами Lys/Gln + Gln/Gln (OR = 2,7, 95% CI = 1,7 — 4,3). Аналогичные результаты были получены и для плоскоклеточного рака шеи и головы: OR = 1,7, 95% CI = 1,0 — 2,8, OR = 1,5, 95% CI = 1,1 — 2,2,

OR = 1,6, 95% CI = 1,1 — 2,2 соответственно [Mitra A. et al. 2009].

Rajaraman и соавторы исследовали модифицирующее влияние полиморфизмов генов эксцизионной репарации нуклеотидов на риск развития рака груди у женщин, подвергавшихся низкоинтенсивному воздействию ионизирующего излучения. Были обследованы 858 рентгенологов с раком груди и 1083 без данной онкологии. Полиморфизм ERCC2 rs13181 не был связан с раком груди, однако, достоверно модифицировал эффект влияния профессиональных доз облучения на риск развития рака груди (отношение шансов для генотипа ERCC2 751Gln/Gln составляло 9,1, при 95% доверительном интервале равном 2,1 — 21,3) [Rajaraman P. et al. 2008].

Для уточнения связи полиморфизмов генов XRCC5, XRCC6 и XRCC7, Zhou и соавторы провели обзор и мета-анализ 7 публикаций, посвященных этой проблеме. Всего исследование включало данные о 2864 случаях рака груди и 3060 здоровых контролях. Результаты мета-анализа показали, что риск развития рака груди связан с полиморфизмами XRCC5 rs3835 (OR = 1,42, 95% CI = 1,00 — 2,01), XRCC5 rs828907 (OR = 1,59, 95% CI = 1,34 — 1,89), XRCC6 rs132788 (OR = 2,99, 95% CI = 1,59 — 5,64) [Zhou L. et al. 2012].

Wang и соавторы исследовали связь между полиморфизмами гена XRCC5 и риском развития рака груди в тайваньской популяции. Были обследованы 1272 пациента с раками груди и такое же количество здоровых лиц из группы контроля. Было обнаружено значимое различие в распределении частот генотипов по полиморфизму XRCC5 rs828907 между основной и контрольной группами. Аллель Т данного полиморфизма был достоверно связан с повышенным риском развития рака груди ($P = 0,007$) [Wang H. et al. 2009].

В исследовании случай-контроль были обследованы 196 женщин с раком груди из реестра семейных раков Калифорнийского университета и 203 женщины из контрольной группы. Была обнаружена достоверная связь полиморфизма XRCC4 rs2075685 с повышенным риском развития рака груди (OR = 1,75, $P = 0,015$) [Sehl M. et al. 2009].

Мета-анализ, проведенный Zhou и соавторами, включавший данные о

5165 случаях рака груди и 4839 контрольных лицах из 5 исследований, показал, что XRCC4 rs2075685 был ассоциирован с пониженным риском развития рака груди (OR = 0,58, 95% CI = 0,40 — 0,86, P = 0,006) [Zhou L. et al. 2012].

Для выяснения связи между полиморфизмами генов гомологичной рекомбинации и раком груди в португальской популяции, было проведено исследование, включавшее 289 подтвержденных случаев рака груди и 548 контролей. Было обнаружено, что женщины, находящиеся в постменопаузе и носящие как минимум один аллель XRCC3 rs861539 T, имели пониженный риск развития рака груди (OR = 0,67, 95% CI = 0,47 — 0,94, P = 0,03) [SilvaS. et al. 2010].

Bhatti и соавторы исследовали модифицирующее действие полиморфизмов генов репарации ДНК на риск развития рака груди у лиц из когорты рентгенологов США (USRT). Были генотипированы 859 женщины с раком груди и 1083 контрольных лиц. Было выявлено, что полиморфизм BRCA1 rs4986850 значительно влияет на кривую доза-эффект для профессиональной дозы на грудь [Bhatti P. et al. 2008].

В работе Johnson и соавторов исследовалась связь слабопенетрантных полиморфизмов генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла с риском развития рака груди. Было проанализировано 1037 ондонуклеотидных полиморфизмов у 473 женщин с раком груди и 2463 контрольных лиц. Обнаружена достоверная связь (P = 0,005) повышенного риска развития рака груди с увеличением числа минорных аллелей для 25 полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2, ATM, TP53 и CHEK2 [Johnson N. et al. 2007].

Loizidou и соавторы исследовали связь генетических вариантов в генах репарации ДНК с раком груди. Они прогенотипировали 1109 киприотских женщин с раком груди и 1177 здоровых контролей. Обнаружена достоверная связь рака груди с полиморфизмами в генах BRCA2 и MRE11A. Носители аллеля BRCA2 rs1799944 G имели повышенный риск развития рака груди (OR = 1,41, 95% CI = 1,08 — 1,83, P = 0,01). Гомозиготные носители аллеля MRE11A rs601341 A также имели повышенный риск (OR = 1,36, 95% CI = 1,08

— 1,71, $P < 0,01$) [Loizidou M. et al. 2009].

В работе Healey и коллег было показано, что гомозиготные носители генотипа BRCA2 rs144848 GG имели в 1,31 раз повышенный риск развития рака груди по сравнению с ТТ генотипом (95% CI = 1,07 — 1,61). Также было отмечено, что среди женщин из контрольной группы всех возрастов наблюдался дефицит гомозиготных генотипов по сравнению с ожидаемым из равновесия Харди-Вайнберга, в то время как у мужчин наблюдался избыток гомозигот. Это может означать, что данный полиморфизм влияет на пренатальную выживаемость в зависимости от пола [Healey C. et al. 2000].

В мета-анализе, проведенном Shen L и соавторами, были обобщены данные из 12 публикаций. Было обнаружено, что полиморфизм ATM rs664677 связан с пониженным риском развития рака легких и повышенным риском развития рака груди. Для рака легких отношения шансов составили: 0,76, 95% CI = 0,62 — 0,92 (ТС против ТТ), 0,80, 95% CI = 0,64 — 0,99 (СС против ТТ); для рака груди: 1,42, 95% CI = 1,17 — 1,73 (ТС против ТТ), 1,51, 95% CI = 1,21 — 1,87 (СС против ТТ) [Shen L. et al. 2012]. К аналогичным выводам пришли Zhao Lin с коллегами. В своей работе они обобщили данные о 4470 случаях рака и 4862 контролях. Носители аллеля ATM rs664677 С имели меньший риск развития рака легких (OR = 0,764, 95% CI = 0,635 — 0,918) и больший риск развития рака груди (OR = 1,448, 95% CI = 1,204 — 1,741) [Zhao L. et al. 2012].

Для того чтобы прояснить связь полиморфизма ATM rs1801516 с раком груди, группа исследователей под руководством Мао провела мета-анализ данных 9 работ. Обобщенная выборка случаев рака груди составила 3155 человек, а контрольная группа насчитывала 2752 человека. Связи указанного полиморфизма с раком груди обнаружено не было. Однако после стратификации по национальности была обнаружена значимая ассоциация среди коренного населения Америки (OR = 2,15, 95% CI = 1,37 — 3,38) [Mao C. et al. 2012].

Для установления связи полиморфного варианта rs2279744 гена MDM2 с риском развития рака груди группа исследователей под руководством Zhao E.

провела объединенный анализ 19 исследований случай-контроль, насчитывающих в сумме 14450 случаев рака груди и 13382 контрольных лиц. Была выявлена повышенная предрасположенность к раку груди у носителей генотипа GT по сравнению с TT в азиатских ($OR = 1,31$, 95% CI = 1,03 — 1,67) и африканских ($OR = 1,31$, 95% CI = 1,03 — 1,66) популяциях. Также было обнаружено, что пациенты со спорадическими раками гомозиготные по G аллелю имеют повышенный риск развития рака груди ($OR = 1,35$, 95% CI = 1,00 — 1,82), в то время, как для гетерозигот такой связи не найдено [Zhao E. et al. 2012].

Для прояснения связи полиморфизма CDKN1A rs1801270 с раком груди группа исследователей из Китая, возглавляемая Qiu L.X, провела мета-анализ 21 публикации, включающих 22109 случаев рака и 29127 контрольных лиц. В целом не было обнаружено связи, однако, был обнаружен повышенный риск развития рака груди у европеоидов: отношение шансов при сравнении Arg/Arg с Ser/Ser составило 1,496 (95% CI = 1,164 — 1,924), а при сравнении Arg/Ser+Arg/Arg с Ser/Ser 1,492 (95% CI = 1,161 — 1,919) [Qiu L. et al. 2010].

Злокачественные новообразования нервной системы

При исследовании риска развития глиомы (362 случая), менингиомы (134 случая) и невриномы слухового нерва (69 случаев) в группе нелатиноамериканского белого населения обнаружено достоверное снижение риска развития глиомы среди носителей полиморфизма XRCC1 rs1799782, отношение шансов при сравнении CT генотипа с TT составило 0,7 (95% CI = 0,3 — 0,8). Носительство же аллеля ERCC2 rs1799793A, напротив, было ассоциировано с повышением риска ($OR = 2,1$, 95% CI = 1,2 — 3,7, $p = 0,03$) [Rajaraman P. et al. 2010].

Группа исследователей из Китая изучала связь генетических вариантов генов системы негомологичного соединения концов с риском развития глиомы. Были обследованы 771 пациента с глиомой и 752 здоровых контроля. Повышенный риск развития глиомы был достоверно ассоциирован с полиморфизмами XRCC5 rs828704 ($P = 0,005$), rs9288516 ($P = 0,003$) и XRCC6

rs6519265 ($P = 0,044$) [Liu Y. et al. 2007].

В работе Zhang J. и соавторов были проанализированы данные 3 случай-контроль исследований, включавших 606 пациентов с глиомой и 309 здоровых контролей. Была обнаружена пограничная связь с повышенным риском развития глиомы для носителей гетерозиготного варианта MDM2 rs2279744 GT ($OR = 1,95$, 95% CI = 1,00 — 3,81) по сравнению с носителями TT генотипа [Zhang J. et al. 2012].

Shi M. и соавторы обобщили результаты исследований, связанных с ассоциацией полиморфизма TP53 rs1042522 с риском развития глиомы. В мета-анализ были включены данные 8 работы, насчитывающие в сумме 2260 пациентов с глиомой и 3506 контролей. Была обнаружена связь данного полиморфизма с риском развития тяжелых степеней глиомы в европеоидных популяциях (C/C + G/C по сравнению с G/G: $OR = 1,35$, 95% CI = 1,14 — 1,59 и C аллель в сравнении с G: $OR = 1,16$, 95% CI = 1,02 — 1,33) [Shi M. et al. 2012].

В работе Lupo и соавторов было обследовано 98 детей, больных медуллобластомой и примитивными нейроэктодермальными опухолями (M/PNET) и подвергшихся воздействию хлорсодержащих растворителей. Был выявлен повышенный риск развития M/PNET для носителей минорного аллеля OGG1 rs293795 ($OR = 9,24$, 95% CI = 2,24 — 38,24) [Lupo P. et al. 2012].

Злокачественные новообразования щитовидной железы

В работе Sigurdson и соавторов исследовалась связь полиморфных вариантов генов репарации ДНК с риском развития узлового зоба у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения в ходе ядерных испытания на семипалатинском полигоне. Было обследовано 2997 человек, в детстве проживавших рядом с семипалатинским полигоном, среди них было 907 пациентов с диагностированным узловым зобом. Для носителей минорного аллеля полиморфизма XRCC1 rs1799782 риск развития узлового зоба был понижен ($p = 0,03$) [Sigurdson A. et al. 2009].

В работе Акулевич и соавторов были исследованы 255 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (123 радиационно-индуцированных и

132 спорадических) и 596 здоровых индивидов. У носителей полиморфизма ATM rs664677 был повышен риск развития спорадического папиллярного рака щитовидной железы (OR = 1,80, 95% CI = 1,06 — 2,36). Также этот полиморфизм был ассоциирован с радиационно-индуцированным раком (OR = 2,10, 95% CI = 1,17 — 3,78) и спорадическим раком (OR = 3,32, 95% CI = 1,57 — 6,99) при совместном исследовании комбинаций полиморфизмов rs1801516, rs664677, rs609429 и rs1042522 [Akulevich N. et al. 2009].

Cybulski и соавторы изучили 4008 случаев рака и 4000 контролей из Польши. Минорный вариант полиморфизма CHEK2 rs17879961 был ассоциирован с повышенным риском рака груди (OR = 1,4, P = 0,02), рака прямой кишки (OR = 2,0, P < 0,01), раком почки (OR = 2,1, P < 0,01), раком простаты (OR = 1,7, P < 0,01) и раком щитовидной железы (OR = 1,9, P = 0,04) [Cybulski C. et al. 2004].

Злокачественные новообразования кожи

В работе, посвященной изучению связи полиморфизма XRCC1 rs25487 с развитием немеланомных раков кожи, были исследованы 1176 человек из популяции Нью-Хемпшира. Среди исследуемой группы были лица с диагностированными немеланомными раками, а также здоровые контроли. В среднем гомозиготы 399Gln/Gln были ассоциированы со сниженным риском развития как базально-клеточного (OR = 0,7, 95% CI = 0,4 — 1,0), так и плоскоклеточно рака кожи (OR = 0,6, 95% CI = 0,3 — 0,9) [Nelson H. et al. 2002].

Applebaum с соавторами анализировали модифицирующее влияние полиморфизмов генов репарации ДНК на связь между воздействием мышьяка и риск развития немеланомных раков кожи. Анализ включал 880 случаев базально-клеточной карциномы, 666 случаев плоскоклеточного рака кожи и 780 здоровых контролей. Был обнаружен повышенный риск развития базально-клеточной карциномы после воздействия мышьяка у гомозигот по полиморфизму XPA rs1800975 (OR = 1,8, 95% CI = 0,9 — 3,7) [Applebaum K. et al. 2007].

Обзор и мета-анализ доступных публикаций, посвященных проблеме

связи полиморфизмов генов репарации с риском развития кожной меланомы, продемонстрировал связь ERCC2 751Gln (rs13181) аллеля с повышенным риском развития меланомы. Анализ включал 2308 случаев меланомы и 3698 контролей, отношение шансов составило 1,12 при 95% доверительном интервале 1,03 — 1,21 ($p = 0,01$) [Mocellin S. et al. 2009].

При исследовании 630 пациентов со злокачественной меланомой и более чем 3700 лиц из контрольной группы обнаружено, что минорный вариант полиморфизма BRCA2 rs1799944 связан с повышенным риском злокачественной меланомы ($OR = 1,8$, $P = 0,002$). Гомозиготные генотипы BRCA2 rs1799944 GG встречались с частотой 0,32% в основной группе и 0,13% в группе сравнения [Debniak T. et al. 2008].

Злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической систем

Генотипирование и гаплотипирование 175 китайских пациентов с острым лимфобластным лейкозом и 350 здоровых людей, выявило достоверное отличие в распределении генотипов по полиморфизму NBS1 rs1805794 между основной и контрольной группами ($p < 0,0001$). Аллель С увеличивал риск развития острого лимфобластного лейкоза по типу доза-эффект [Jiang L. et al. 2011].

Исследование 518 женщин с подтвержденной неходжкинской лимфомой и 597 здоровых женщин показало, что однонуклеотидные полиморфизмы в генах MGMT (rs12917) и NBS1 (rs1805794) достоверно влияют на связь между воздействием хлорсодержащих растворителей и риском развития неходжкинской лимфомы ($p = 0,0003$ и $p = 0,0048$, соответственно) [Jiao J. et al. 2012].

При исследовании модулирующего влияния полиморфизмов генов репарации ДНК на риск развития Ходжкинской лимфомы было изучено 200 пациентов с данным заболеванием и 220 здоровых человек из группы контроля. Была найдена положительная связь полиморфизма XRCC1 rs25487 с риском развития Ходжкинской лимфомы ($OR = 1,77$, 95% CI = 1,16 — 2,71) [El-Zein R. et al. 2009].

В работе Shi J. и соавторов были проанализированы 42 генетических варианта 15 генов у 307 пациентов с острым миелоидным лейкозом и 560 здоровых контролей. Был обнаружен повышенный риск развития острого миелоидного лейкоза у носителей аллеля ERCC2 751Gln (rs13181) (OR = 1,505, 95% CI = 1,061 — 2,134) [Shi J. et al. 2011].

В работе Hill и соавторов были обследованы 1172 пациента с неходжкинской лимфомой и 982 человека без онкологий из Лос-Анджелеса, Сиэттла, Детройта и Айовы. Среди лиц с онкологией чаще встречался генотип Lig4 rs1805388 CC, чем TT (OR = 0,5, 95% CI = 0,3 — 0,9, P = 0,03) [Hill D. et al. 2006].

В исследовании случай-контроль, проведенном на группе женщин из Коннектикута, включавшей 518 подтвержденных случая неходжкинской лимфомы и 597 контролей, было обнаружено достоверное взаимодействие между экспонированием бензином и полиморфизмом BRCA2 rs144848 для пациентов с неходжкинской лимфомой (P = 0,002) [Jiao J. et al. 2012].

Zhuo W. С коллегами провели мета-анализ, посвященный выяснению связи варианта MDM2 rs2279744 с риском развития лейкемии. Было отобрано 7 публикации, включающих 8 исследований случай-контроль с данными о 1777 пациентах с лейкемиями и о 5482 контролях. Была выявлена связь данного полиморфизма с повышенным риском развития лейкемии при использовании как доминантной модели (OR = 1,20 95% CI = 1,06 — 1,36), так и рецессивной (OR = 1,47, 95% CI = 1,07 — 2,03). Стратификационный анализ показал связь G аллеля с лейкемией только для азиатских популяций (OR = 1,82, 95% CI = 1,31 — 2,51), но не для европеоидных [Zhuo W 1].

Для выяснения связи полиморфизма TP53 rs1042522 с онкологиями кроветворной системы группой китайских исследователей был осуществлен мета-анализ 13 публикаций, насчитывающих 2731 случай онкологии и 7356 здоровых контролей. Была обнаружена связь указанного полиморфизма с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы с носительством минорного аллеля 72Pro (OR = 1,18, 95% CI = 1,03 — 1,34) [Weng Y. et al. 2012].

С целью выявить какие-либо изменения в гене BAX, приводящие к изменению его экспрессии и связанные с развитием В-клеточной хронической лейкемии, группа исследователей под руководством Saxena A. провела секвенирование данного гена у 34 пациентов с лейкемией и 25 здоровых лиц. Вновь обнаруженный полиморфизм G(-248)A в 5'-некодируемом регионе был представлен у 69% пациентов с лейкемией и всего лишь у 4% контрольных лиц. Он был ассоциирован с пониженной экспрессией белка ($P = 0,049$) и с отсутствием полного ответа на лечение ($P = 0,038$) [Saxena A. et al. 2002].

Starczynski J. и соавторы исследовали связь полиморфизма BAX rs4645878 с хронической лимфоцитарной лейкемией. Они прогенотипировали указанный полиморфизм и измерили уровень экспрессии белка BAX у 203 пациентов с хронической лейкемией. Минорный аллель был обнаружен у 23% пациентов и у 15% контрольных лиц, разница между группами была недостоверна ($P = 0,15$). Однако полиморфизм был значимо ассоциирован с пониженной экспрессией BAX и общей выживаемостью пациентов после терапии ($P = 0,03$) [Starczynski J. et al. 2005].

Для уточнения связи полиморфного варианта BAX rs4645878 с хронической лимфоцитарной лейкемией Zintzaras E. и Kitsios G.D. провели обобщенное исследование, которое включало данные из 4 работ, опубликованных до 2009 года. В целом связь данного полиморфизма с лейкемией оказалась недостоверной: OR = 1,42 при 95% доверительном интервале 0,82 — 2,44. Отсутствие значимости авторы связывают с большой гетерогенностью проанализированных исследований [Zintzaras E., Kitsios G. 2009].

Группа исследователей, возглавляемая Kim D.H., изучала связь хронической миелоидной лейкемии с полиморфными локусами в генах семейств BCR/ABL. Они прогенотипировали 80 однонуклеотидных полиморфизмов у 170 пациентов с лейкемией и у 182 здоровых лиц. При использовании мультивариантной логистической модели только BCL2 rs1801018 имел связь с предрасположенностью к хронической миелоидной

лейкемии (OR = 2,16, 95% CI = 1,00 — 4,68, P = 0,05) [Kim D. et al. 2009].

Онкопатологии других локализаций

Мета-анализ, проведенный Qiu и коллегами, включал данные из 11 работ, насчитывающих в сумме 5581 случаев онкологий и 6351 здоровых контролей. Был обнаружен повышенный средний риск развития рака у гомозигот XPC 499Val/Val по сравнению с гомозиготами XPC 499Ala/Ala (OR = 1,24, 95% CI = 1,08 — 1,42) и у гомозигот XPC 939Gln/Gln по сравнению с гомозиготами XPC 939Lys/Lys (OR = 1,16, 95% CI = 1,05 — 1,28). После стратификации по типам рака было выявлено, что минорный аллель rs2228000 является фактором риска развития для рака мочевого пузыря (OR = 1,33, 95% CI = 1,06 — 1,68), а минорный аллель rs2228001 является фактором риска развития рака легких (OR = 1,28, 95% CI = 1,07 — 1,53) [Qiu L. et al. 2008].

Мета-анализ 16 исследований, проведенных на 9734 пациентах, больных раками различных локализаций, и на 10325 здоровых людях, показал, что по сравнению с rs1805794 GG генотипом, носительство хотя бы одного минорного аллеля (GC/CC) в 1,06 раз увеличивает риск развития рака (p = 0,05), особенно для европеоидов (OR = 1,07, p = 0,03) [Lu M. et al. 2009].

В ряде эпидемиологических исследований проводился анализ между полиморфизмами в гене ERCC4 и риском развития рака, однако, полученные выводы были неубедительны. В связи с этим, Shi с соавторами провели мета-анализ, в который вошли результаты 43 исследований из 29 публикаций, насчитывающих 47639 случаев рака и 51915 контролей. Были проанализированы четыре, наиболее часто исследуемые, полиморфизмы гена ERCC4: rs1800067, rs1799801, rs2020955 и rs744154. Ни для одного из полиморфизмов не обнаружена достоверная связь с общим риском развития рака. После стратификации по этническому признаку было выявлено понижение риска развития рака у европеоидных носителей гомозиготного генотипа rs1799801 CC (OR = 0,87, 95% CI = 0,76 — 1,00, P = 0,049) [Shi T. et al. 2012].

Группа ученых под руководством Liu F. в 2011 году провела обобщенное

исследование работ, направленных на выявление связи между полиморфизмом CDKN1A rs1801270 и раками различной локализации. Было проанализировано 49 публикаций, включающих в сумме 33120 случаев рака и 44954 контрольных лиц. В целом не было обнаружено связи данного полиморфизма с раком. Однако после стратификации по национальности был обнаружен повышенный риск рака среди европеоидов-носителей данного полиморфизма (для Arg/Arg против Ser/Ser: OR = 1,48, 95% CI = 1,20 — 1,83; для Arg/Arg против Ser/Arg+Ser/Ser: OR = 1,49, 95% CI = 1,20 — 1,83). После стратификации по локализации онкологии достоверное повышение риска рака груди и других раков отмечено также для европеоидов, в то время как среди азиатов отмечено уменьшение риска рака глотки и желудка. На основании этих результатов авторы заключили, что полиморфизм CDKN1A rs1801270 является низко-пенетрантным фактором риска для развития рака, особенно среди белого населения [Liu F. et al. 2011].

Таким образом, на основании имеющихся литературных данных мы можем заключить, что полиморфизм генов систем репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза может быть ассоциирован с индивидуальной чувствительностью человека к действию различных повреждающих агентов, том числе и ионизирующей радиации. Однако к настоящему времени отсутствуют какие-либо сведения о связи аллельных вариантов указанных генов с отдаленными эффектами, вызванными воздействием хронического, низкоинтенсивного ионизирующего излучения. Этот вопрос крайне актуален, так как именно с таким сложным, пролонгированным облучением в диапазоне малых доз человеку чаще всего приходится сталкиваться на производстве, в быту и в случае чрезвычайных ситуаций.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика радиационной ситуации на реке Теча

В ходе нашей работы были обследованы люди, подвергавшиеся хроническому радиационному воздействию в результате деятельности производственного объединения «Маяк». Начиная с 1949 года, часть сточных вод этого предприятия, содержащих радиоактивные отходы, сбрасывалась в реку Теча. До июля 1951 года сбросы практически не контролировались, но в последующем осуществлялся контроль радиоактивного загрязнения окружающей среды, исследовалось санитарное состояние населенных пунктов, состояние здоровья населения, а также проводились мероприятия по защите населения [Аклеев А. 2012].

Наибольшая интенсивность загрязнения приходилась на период с 1950 по 1951 годы. Средняя суточная активность сбросов по β -излучателям составляла около 4300 Ки. Соотношение долгоживущих радионуклидов в сточных водах составляло: ^{90}Sr – 11,6%, ^{89}Sr – 8,8%, ^{137}Cs – 12,2%, ^{103}Ru + ^{106}Ru – 25,9%, ^{95}Zr + ^{95}Nb – 13,6%. С конца 1951 года в реку Теча сливались только малоактивные (дренажные и охлаждающие) воды, а основные отходы производства поступали в озеро Карачай [Костюченко В. 2000].

Однако наряду с предусмотренным технологическим процессом сбросами, осуществлялись также непредусмотренные и практически неконтролируемые сбросы активностью вплоть до 100000 Ки в сутки [Костюченко В. 2000].

В результате сбросов произошло радиоактивное загрязнение речной системы Теча-Исеть-Тобол-Иртыш-Обь. Радиационному воздействию подверглись 124 тыс. человек, но в связи с тем, что мощность облучения уменьшалась с увеличением расстояния от села до места сброса, значимые дозы для возможных медико-биологических последствий хронического облучения получили около 30 тыс. человек [Degteva M. et al. 2000].

Население прибрежных сел подверглось комбинированному внешнему (преимущественно γ -) и внутреннему γ - и β - облучению с низкой ЛПЭ.

Основным дозообразующим радионуклидом был ^{90}Sr . Будучи химическим аналогом кальция, стронций активно накапливался и удерживался в костной ткани на продолжительные периоды. Также значимый вклад в формирование дозы внесли ^{137}Cs и ^{89}Sr , но так как ^{89}Sr имеет короткий период полураспада, а ^{137}Cs достаточно быстро выводится из организма, облучение за счет этих радионуклидов реализовывалось лишь в первые 5 лет после их поступления [Tolstykh E.I. et.al., 2011].

Результаты исследований показали, что примерно 87% накопленной дозы внутреннего облучения приходится на долю ^{90}Sr , около 10% - ^{137}Cs и 3% - ^{89}Sr . Тканями-мишенями для основного дозообразующего радионуклида являются слой остеогенных клеток, выстилающий поверхности скелета, и клетки красного костного мозга. Длительный период полураспада ^{90}Sr (29 лет) приводит к тому, что радиационное воздействие продолжается в течение многих лет после прекращения поступления радионуклида в организм. В настоящее время радиационное воздействие на организм человека обусловлено, прежде всего, инкорпорацией остеотропного ^{90}Sr [Tolstykh E.I. et.al., 2011].

2.2 Характеристика обследованной группы

В ходе работы нами было исследовано 407 человек, непосредственно подвергавшихся хроническому радиационному воздействию в период с 1949 по 1956 годы. Характеристика обследованной группы по возрастному, половому и этническому составу представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Возрастной, половой и этнический состав обследованной группы.

Группа	Количество человек (%)	Возраст	Пол			
			Мужчины		Женщины	
			Абс.	%	Абс.	%
Все	407 (100)	$66,59 \pm 0,34$ (52 - 90)	142	34,89	265	65,11

Славяне	149 (36,61)	$67,48 \pm 0,58$ (54 - 87)	48	32,21	101	67,79
Тюрки	258 (63,39)	$66,08 \pm 0,42$ (52 - 90)	94	36,43	164	63,57

Средний возраст обследованных на момент забора крови для генетического исследования составил 66 лет, а общий возрастной диапазон от 52 до 90 лет. Большая часть группы (65,45%) представлена женщинами, что достаточно характерно для данной возрастной группы. В этническом составе преобладают тюркские национальности (в основном башкиры и татары) - 63,75%, так как являются коренным населением данного региона, представителей славянских народов (по большей части русских, украинцев и белорусов) меньше, всего 36,25%. Однако эти две крупные этнические группы практически не отличаются друг от друга по возрастному и половому составу.

Для большинства лиц, включенных в исследование, имелись рассчитанные индивидуальные дозы облучения на красный костный мозг, а также дозы облучения на все тело. В связи с тем, что значения доз, накопленных костным мозгом, были существенно выше, чем дозы на все тело, в качестве основной количественной меры воздействия ионизирующего излучения на организм обследованных лиц была выбрана именно доза облучения красного костного мозга, основная часть которой, как уже упоминалось выше, образована за счет накопления в костях трудновыводимого ^{90}Sr . Дозы являются реконструированными и рассчитаны сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ с использованием дозиметрической системы TRDS 2009 [Tolstykh E.I. et.al., 2011]. Распределение обследованных лиц по дозовым группам представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение обследованных лиц по дозе облучения ККМ

Дозовая группа, Гр	Численность группы		Средняя доза на ККМ, Гр
	Абс.	%	
До 0,50	116	31,61	$0,16 \pm 0,01$ (0,00 - 0,49)
0,51 - 1,00	90	24,52	$0,76 \pm 0,02$ (0,51 - 1,00)
1,01 - 1,50	84	22,89	$1,22 \pm 0,02$ (1,01 - 1,50)
От 1,51 и более	77	20,98	$2,05 \pm 0,06$ (1,51 - 4,46)
Все	367	100	$0,95 \pm 0,04$ (0,00 - 4,46)

Как видно из Таблицы 2, средняя доза на красный костный мозг у обследованных составила $0,95 \pm 0,04$ Гр. При этом минимальной дозой являлись 0,002 Гр, в то время как максимальная накопленная доза на красный костный мозг составила 4,457 Гр. Более половины группы имело накопленную дозу в диапазоне от 0,002 до 1 Гр. Почти 23% облученных имели дозу от 1 до 1,5 Гр, а для 21% обследованных накопленная доза составила более 1,5 Гр.

Помимо накопленной дозы за все годы облучения, важным показателем также является годовая мощность дозы. Как упоминалось ранее, наиболее интенсивное загрязнение речной системы Теча-Исеть-Тобол-Иртыш-Обь радиоактивными отходами происходило в 1950 и 1951 годы с пиком выбросов в октябре 1951 года. В Таблице 3 приведены данные по мощности дозы на красный костный мозг исследованных лиц за 1951 год.

Таблица 3. Распределение обследованных лиц по мощности дозы облучения ККМ

Группа, Гр/год	Численность группы		Средняя мощность доза на ККМ, Гр/год
	Абс.	%	
До 0,50	340	92,64	$0,19 \pm 0,01$ (0,00 - 0,50)
0,51 - 1,50	27	7,36	$0,68 \pm 0,03$ (0,51 - 1,26)
Все	367	100	$0,23 \pm 0,01$ (0,00 - 1,26)

Мощность дозы в период сброса радиоактивных отходов для абсолютного большинства обследованных людей (92%) составила менее 0,5 Гр в год (средняя мощность $0,19 \pm 0,01$ Гр/год). Небольшая группа (7,63%) подверглась более интенсивному облучению — от 0,51 до 1 Гр, включительно. И лишь один человек за год получил дозу более 1Гр (1,26 Гр/год). Средняя мощность для всей группы составила $0,23 \pm 0,01$ Гр/год.

Сведения об образе жизни, возможных факторах профессиональной вредности и условиях труда обследованных лиц собирались с помощью анкетирования, которое осуществлялось незадолго до забора крови (в случае стационарного лечения пациентов), либо, в случае выездных экспедиций, непосредственно перед забором крови. Данные о состоянии здоровья исследуемых лиц брались из медицинских карточек пациентов клиники УНПЦ РМ. Опрос, в том числе, включал в себя вопросы о табакокурении и употреблении алкоголя [Калев О.Ф., Волкова Э.Г. 1996]. Эти данные представлены в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Курение табака в обследованной группе

Группа	Все (%)	Славяне (%)	Тюрки (%)
Некурящие	274 (75)	97 (71)	177 (77)
Курящие	92 (25)	39 (29)	53 (23)

Как видно из Таблицы 4, большинство людей из обследованной группы (75%) не курят и не курили табак вообще. Вероятнее всего это связано с тем, что 65% группы представлено женщинами, среди которых доля потребления табака традиционно ниже, чем среди мужчин [Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS). Россия, 2009.]. Курильщиков 25%, причем стратификация по этнической принадлежности изменила процентное соотношение групп незначительно.

Таблица 5. Употребление алкоголя в обследованной группе

Группа	Все (%)	Славяне (%)	Тюрки (%)
Редко	190 (52)	68 (50)	122 (53)
Часто	176 (48)	68 (50)	108 (47)

Около половины обследованных лиц (52%) не употребляют алкоголь вообще или выпивают очень редко (до 250 мл в месяц в водочном эквиваленте суммарно). 38% опрошенных выпивают 1-3 раза в месяц (до 1 литра в водочном эквиваленте) или чаще (вплоть до алкоголизма). Интересен тот факт, что, как и в случае с табакокурением, этническая принадлежность практически не влияет на соотношение групп, ведь с учетом распространения мусульманства среди башкир и татар (которые составляют большинство подгруппы тюрков) можно было бы предположить, что в данной подгруппе количество непьющих будет существенно больше, чем в подгруппе славян.

В связи с тем, что повышение частоты хромосомных aberrации, TCR-

мутаций и апоптоза является неспецифическим ответом и может быть спровоцировано целым рядом как внешних, так и внутренних факторов, нами были разработаны критерии включения и исключения лиц из исследуемой группы.

Критерии включения:

1) Проживали в одном из 38 прибрежных сел реки Теча с 1950 по 1960 годы (период повышенного радиационного воздействия).

2) Год рождения до 1956 года.

Критерии исключения:

1) Контакт с опасными химическими веществами в процессе профессиональной деятельности.

2) Применение цитостатиков в анамнезе.

3) Аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, онкопатологии и продолжительное применение антибиотиков.

4) При анализе дозовой зависимости исключались лица, не имевшие индивидуальную дозу на ККМ.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Выделение ДНК

Для генотипирования использовались замороженные при -80°C образцы венозной крови, полученные из банка тканей ФБГУН УНПЦРМ. Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции, описанным в работе Sambrook и Russel [Sambrook, Russell, 2006] с небольшими модификациями.

К 700 мкл размороженной крови добавляли 700 мкл 1x SSC (цитрат натрия) для отмывки. Далее центрифугировали 2 минуты при 12000 об./мин., после чего сливали надосадочную жидкость. К оставшемуся осадку добавляли 1400 мкл 1x SSC, центрифугировали при 12000 об./мин. 2 минуты и вновь сливали надосадочную жидкость. К полученному осадку добавляли 30 мкл 10% SDS (додецилсульфат натрия), 270 мкл ацетатного буфера и термостатировали при 37°C 1 час. Далее к содержимому пробирки добавлялось 500 мкл фенол-

хлороформной смеси (соотношение 50/50), тщательно перемешивалось и центрифугировалось при 12000 об./мин. 10 минут. Образовавшуюся надосадочную жидкость с помощью дозатора переносили в чистую пробирку и осаждали из нее ДНК путем добавления 1 мл 100% этилового спирта. После кратковременного центрифугирования и повторной отмывки 70% этиловым спиртом осадок ДНК высушивали и растворяли в 100 мкл деионизированной воды.

Концентрация выделенной ДНК измерялась спектрофотометром Nano Drop 2000с (Thermo Scientific, США) и, если требовалось, доводилась до 30-50 нг/мкл путем добавления деионизированной воды. Полученную ДНК хранили в морозильной камере при температуре -20°C.

2.3.2 Генотипирование

В исследование были включены полиморфизмы генов, являющихся важными звеньями систем эксцизионной репарации оснований (OGG1 rs1052133, APEX rs1130409), эксцизионной репарации нуклеотидов (ERRC2 rs13181, XPC rs2228001, XRCC1 rs1799782, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410), негомологичного соединения концов (NBS1 rs13312840, XRCC4 rs2075685), гомологичной рекомбинации ДНК (XRCC3 rs861539), контроля клеточного цикла (ATM rs664677, TP53 rs1042522, MDM2 rs2279744, CDKN1A rs1801270) и апоптоза (BCL2 rs2279115, BAX rs4645878).

Генотипирование образцов и детекция результатов проводились методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе «Applied Biosystems StepOnePlus» (США) с использованием наборов реагентов «ФЛЭШ» производства фирмы «Gen-Expert» (Москва, Россия). Нуклеотидные последовательности использованных праймеров представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Нуклеотидные последовательности использовавшихся праймеров

ОНП	Последовательность праймера	
	Прямого	Обратного
OGG1 rs1052133	CAGTGGATTCTCATTCCTT C	AACCCTTTCTGCGCTTTG
APEX rs1130409	GACCCTATTGATGCCTAATG	GAGTCAAATTCAGCCACAA
ERCC2 rs13181	CACCAGGAACCGTTTATG	CTGGAGCAGCTAGAATCA
XPC rs2228001	GGTGCCCCTCTAGTGG	CGAGAAGATGAAGAAAAGC AGAA
XRCC1 rs1799782	CACGAGTCTAGGTCTCAAC	GTGTGAAGGAGGAGGATG
XRCC1 rs25487	CAGCACAGGATAAGGA	GGCATCTTCACTTCTG
PARP1 rs1136410	CCTGTTACCTTAATGTCA	CACCATGATACCTAAGTC
NBS1 rs1331284 0	CTCCTTTAATCCCAGCAG	CTGGATAAATCTCACTTAGT TATG
XRCC4 rs2075685	GCAGAGAACTCTTAATA	CCTTCATTTTCATCTGTTA
XRCC3 rs861539	GGGTCTTCTCGATGGTTA	TTCCGCTGTGAATTTGAC
ATM rs664677	TCCACATAATGACAAATAAG	ATGCCTGAAATCAAGTAA

TP53 rs1042522	TGTCCCAGAATGCAAGAA	CCCAGGTCCAGATGAAG
MDM2 rs2279744	GTTGGACTGGGGCTAG	CGATCATCCGGACCTC
CDKN1A rs1801270	CGCCATGTCAGAACCG	CGAAGTCACCCTCCAG
BCL2 rs2279115	TCTGCTATTCAAAGTCTGA	CCTACAAGCTCTGTATTTAC
BAX rs4645878	GCACTTGCTAATTCCTTCTG	ACGTGACTGTCCAATGAG

Смесь реагентов для амплификации приготавливалась согласно инструкции производителя к конкретному набору. Протоколы проведения ПЦР приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Протоколы ПЦР

Полиморфизм	Этапы ПЦР, температура и продолжительность		
	1 цикл	40 циклов	
	Инициация полимеразы	Денатурация ДНК	Отжиг праймеров и элонгация цепи
OGG1 rs1052133	95°C, 120с	94°C, 10с	60°C, 60с
APEX rs1130409	95°C, 120с	94°C, 10с	62°C, 50с
ERCC2 rs13181	95°C, 120с	94°C, 10с	60°C, 60с
XPC	95°C, 120с	94°C, 10с	64°C, 50с

rs2228001			
XRCC1 rs1799782	95°C, 120c	94°C, 10c	62°C, 60c
XRCC1 rs25487	95°C, 120c	94°C, 10c	60°C, 60c
PARP1 rs1136410	95°C, 120c	94°C, 10c	56°C, 90c
NBS1 rs13312840	95°C, 120c	94°C, 10c	52°C, 180c
XRCC4 rs2075685	95°C, 120c	94°C, 10c	56°C, 90c
XRCC3 rs861539	95°C, 120c	94°C, 10c	60°C, 60c
ATM rs664677	95°C, 120c	94°C, 10c	56°C, 90c
TP53 rs1042522	95°C, 120c	94°C, 10c	60°C, 60c
MDM2 rs2279744	95°C, 120c	94°C, 10c	58°C, 80c
CDKN1A rs1801270	95°C, 120c	94°C, 10c	62°C, 50c
BCL2 rs2279115	95°C, 120c	94°C, 10c	60°C, 60c
BAX rs4645878	95°C, 120c	94°C, 10c	62°C, 60c

Данные генотипирования анализировались с помощью программы Step One Software (Applied Biosystems, США) и представлялись в виде графика аллельной дискриминации. Данный график строится на основании вычислений отношения интенсивности свечения флуорофоров VIC и FAM. В результате этих расчетов данные по каждому из полиморфизмов разбивались на 4 группы:

- 1) Гомозиготы по мажорному аллелю
- 2) Гетерозиготы
- 3) Гомозиготы по минорному аллелю
- 4) Негативный контроль

2.3.3 Хромосомные aberrации, TCR-мутации и апоптоз

Цитогенетическое обследование лиц проводилось на Т-лимфоцитах человека, выделенных из венозной крови. Клетки культивировались 52 часа с фитогемагглютинином. Обработку клеток проводили по методике, представленной в работе Возиловой А.В. [Vozilova A. et al. 2013]. В настоящем исследовании использовались данные по частоте обменных нестабильных aberrаций, которые суммировали частоту дицентрических и кольцевых хромосом, а также ацентрических колец. На одного человека было посчитано от 100 до 500 клеток. Исследование проводилось кандидатом биологических наук А. В. Возиловой на микроскопе Axioimager Z2 (Германия) без кариотипирования.

Определение апоптотической гибели лимфоцитов проводилось по показателям поздней стадии апоптоза, основании данных о фрагментации ДНК. Анализ апоптотических клеток проводился с использованием методов TUNEL (terminal deoxynucleotidyltransferase dUTP nick and labeling), Annexin V-FITC и CD-типирование на проточном цитофлуориметре серии EPICS XL - MCL (аргоновый лазер 488 нм мощностью 15 мВт), производства компании Becton Culter (США). Количество проанализированных клеток в одной пробе составляло 30 000 клеток, минимальное значение клеточности при которой проходил подсчет - 3 000 клеток [Блинова Е. и др. 2011]. Данное исследование проведено кандидатом биологических наук Е. А. Блиновой.

Анализ TCR-мутаций CD3-CD4-положительных клеток проводился в клеточной суспензии лимфоцитов периферической крови человека. Лимфоциты ПК выделяли на градиенте плотности фиколл-урографина. Полученную суспензию клеток распределяли в две пробирки по 100 мкл в каждую. В первую пробирку к 100 мкл клеточной суспензии добавляли 10 мкл моноклональных антител IgG1-PE/ IgG1-FITC (BeckmanCoulter, США) – изотипический контроль, во вторую пробирку к 100 мкл клеточной суспензии добавляли моноклональные антитела CD3-FITC/CD4-PE (BeckmanCoulter, США). Анализ проб проводили на проточном цитометре с учетом правил проточной цитометрии. Максимальное количество проанализированных клеток в пробе составляло 100 тыс. Клетки, попадающие в область CD3-CD4+, считались популяцией лимфоцитов мутантных по генам T-клеточного рецептора [Маркина Т. и др. 2011]. Исследование проведено кандидатом биологических наук Т. Н. Маркиной.

2.3.4 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета «SPSS Statistics» и приложения «SNPStats». Для проверки соответствия генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга, сравнения распределения генотипов между различными этническими группами, а также для сопоставления групп по табакокурению и злоупотреблению алкоголем использовался критерий χ^2 . Анализ связи полиморфизмов с уровнем хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и апоптоза, а также сопоставление групп по дозе на ККМ и возрасту проводились с помощью U-критерия Манна-Уитни. Дозовые зависимости анализировались с помощью линейного регрессионного анализа. Совместное влияние нескольких полиморфизмов на изучаемые эффекты оценивалось с помощью логистического регрессионного анализа.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ частот аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов

По результатам проведенного генотипирования 407 жителей прибрежных сел реки Теча была оценена частота аллелей исследуемых полиморфизмов, распределение генотипов и их отклонение от равновесного распределения Харди-Вайнберга (Таблица 8).

Таблица 8. Частота аллелей и генотипов генов репарации ДНК

ОНП	Количество	Частота аллелей, % (количество)		Частота генотипов, % (количество)			Тест на равновесие Харди-Вайнберга, P
		<i>Ser</i>	<i>Cys</i>	<i>Ser/Ser</i>	<i>Ser/Cys</i>	<i>Cys/Cys</i>	
<i>OGG1</i> <i>rs1052133</i>	358	75 (539)	25 (177)	56 (201)	38 (137)	6 (20)	0,67
<i>ERCC2</i> <i>rs13181</i>	356	<i>Lys</i>	<i>Gln</i>	<i>Lys/Lys</i>	<i>Lys/Gln</i>	<i>Gln/Gln</i>	0,91
		65 (466)	35 (246)	43 (153)	45 (160)	12 (43)	
<i>XPC</i> <i>rs2228001</i>	255	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>	0,60
		60 (305)	40 (205)	35 (89)	50 (127)	15 (39)	
<i>XRCC1</i> <i>rs1799782</i>	357	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	1,00
		92 (659)	8 (55)	85 (304)	14 (51)	1 (2)	
<i>XRCC1</i> <i>rs25487</i>	229	<i>Gln</i>	<i>Arg</i>	<i>Gln/Gln</i>	<i>Gln/Arg</i>	<i>Arg/Arg</i>	0,10

		72 (331)	28 (127)	55 (125)	35 (81)	10 (23)	
<i>PARP1</i> <i>rs1136410</i>	305	<i>Val</i>	<i>Ala</i>	<i>Val/Val</i>	<i>Val/Ala</i>	<i>Ala/Ala</i>	0,49
		79 (482)	21 (128)	62 (188)	35 (106)	4 (11)	
<i>APEX</i> <i>rs1130409</i>	255	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>	0,02
		54 (273)	46 (237)	32 (82)	43 (109)	25 (64)	
<i>NBS1</i> <i>rs13312840</i>	224	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>T/T</i>	<i>T/C</i>	<i>C/C</i>	0,0001
		86 (386)	14 (62)	82 (184)	8 (18)	10 (22)	
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	85	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>C/C</i>	<i>C/A</i>	<i>A/A</i>	1,00
		65 (110)	35 (60)	41 (35)	47 (40)	12 (10)	
<i>XRCC3</i> <i>rs861539</i>	225	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>T/T</i>	<i>T/C</i>	<i>C/C</i>	0,0001
		57 (225)	43 (195)	43 (97)	27 (61)	30 (67)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия ($P < 0,05$)

Отклонение от равновесного распределения Харди-Вайнберга было зарегистрировано только для трех генотипов: *APEX rs1130409*, *NBS1 rs13312840* и *XRCC3 rs861539*.

Таблица 9. Частота аллелей и генотипов генов контроля клеточного цикла и апоптоза

ОНП	Количество	Частота аллелей, % (количество)	Частота генотипов, % (количество)	Тест на равновесие Харди-Вайнберга, P
-----	------------	------------------------------------	--------------------------------------	---

<i>ATM</i> <i>rs664677</i>	386	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>T/T</i>	<i>T/C</i>	<i>C/C</i>	0,47
		55 (421)	45 (351)	29 (111)	52 (199)	20 (76)	
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i>	257	<i>Arg</i>	<i>Pro</i>	<i>Arg/Arg</i>	<i>Arg/Pro</i>	<i>Pro/Pro</i>	0,17
		72 (368)	28 (146)	49 (127)	44 (114)	6 (16)	
<i>MDM2</i> <i>rs2279744</i>	147	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>	0,00039
		66 (184)	34 (100)	50 (74)	31 (46)	18 (27)	
<i>CDKN1A</i> <i>rs1801270</i>	247	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>C/C</i>	<i>C/A</i>	<i>A/A</i>	0,33
		74 (364)	26 (130)	55 (137)	36 (90)	8 (20)	
<i>BCL2</i> <i>rs2279115</i>	345	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>	0,0001
		64 (445)	36 (245)	48 (164)	34 (117)	19 (64)	
<i>BAX</i> <i>rs4645878</i>	357	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	0,015
		93 (666)	7 (48)	88 (314)	11 (38)	1 (5)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия ($P < 0,05$)

Было зафиксировано несоответствие равновесному распределению для вариантов MDM2 rs2279744, BCL2 rs2279115 и BAX rs4645878. Распределение генотипов по остальным полиморфизмам подчинялось закону Харди-Вайнберга.

Для того, чтобы понять как соотносятся полученные частоты аллелей и генотипов с данными, полученными другими исследователями, было проведено сравнение распределения генотипов в исследованной группе с аналогичными усредненными показателями для глобальной популяции. Данные по мировой

популяции брались из открытой базы данных проекта 1000 Genomes [1000 Genomes]. Результаты этого сравнения представлены в Таблицах 10 и 11.

Таблица 10. Сравнение исследованной группы с глобальной популяцией по распределению генотипов генов репарации ДНК

Полиморфизм	Генотип	Исследованная группа, % (количество)	Глобальная популяция, % (количество)	Различие, χ^2 (P)
<i>OGG1 rs1052133</i>	Ser/Ser	56 (201)	51 (1280)	11,89 (<0,01)
	Ser/Cys	38 (137)	37 (935)	
	Cys/Cys	6 (20)	12 (289)	
<i>ERRC2 rs13181</i>	Lys/Lys	43 (153)	59 (1484)	37,60 (<0,01)
	Lys/Gln	45 (160)	34 (855)	
	Gln/Gln	12 (43)	7 (165)	
<i>XPC rs2228001</i>	A/A	35 (89)	47 (1175)	15,92 (<0,01)
	A/C	50 (127)	43 (1079)	
	C/C	15 (39)	10 (250)	
<i>XRCC1 rs1799782</i>	C/C	85 (304)	77 (1938)	12,50 (<0,01)
	C/T	14 (51)	20 (512)	
	T/T	1 (2)	2 (54)	
<i>XRCC1 rs25487</i>	Gln/Gln	55 (125)	56 (1395)	1,46 (0,48)
	Gln/Arg	35 (81)	37 (914)	
	Arg/Arg	10 (23)	8 (195)	
<i>PARP1 rs1136410</i>	Val/Val	62 (188)	68 (1702)	17,81 (<0,01)
	Val/Ala	35 (106)	25 (618)	
	Ala/Ala	4 (11)	7 (184)	
<i>APEX rs1130409</i>	A/A	32 (82)	40 (1005)	17,79 (<0,01)
	A/C	43 (109)	45 (1117)	
	C/C	25 (64)	15 (382)	
<i>NBS1 rs13312840</i>	T/T	82 (184)	86 (2154)	138,62

	T/C	8 (18)	13 (336)	(<0,01)
	C/C	10 (22)	1 (14)	
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	C/C	41 (35)	34 (847)	6,03 (0,05)
	C/A	47 (40)	43 (1086)	
	A/A	12 (10)	23 (571)	
<i>XRCC3 rs861539</i>	T/T	43 (97)	63 (1575)	153,12 (<0,01)
	T/C	27 (61)	31 (772)	
	C/C	30 (67)	6 (157)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия

Из приведенной таблицы видно, что за исключением полиморфизма XRCC1 rs25487 группа обследованных лиц существенно отличается по распределению генотипов от глобальной популяции.

Таблица 11. Сравнение исследованной группы с глобальной популяцией по распределению генотипов генов контроля клеточного цикла и апоптоза

Полиморфизм	Генотип	Исследованная группа, % (количество)	Глобальная популяция, % (количество)	Различие, χ^2 (P)
<i>ATM rs664677</i>	T/T	29 (111)	45 (1122)	35,65 (<0,01)
	T/C	52 (199)	41 (1024)	
	C/C	20 (76)	14 (358)	
<i>TP53 rs1042522</i>	Arg/Arg	49 (127)	32 (791)	52,01 (<0,01)
	Arg/Pro	44 (119)	45 (1137)	
	Pro/Pro	6 (16)	23 (576)	
<i>MDM2</i> <i>rs2279744</i>	A/A	50 (74)	44 (1094)	3,83 (0,15)
	A/C	31 (46)	39 (984)	
	C/C	18 (27)	17 (426)	
<i>CDKN1A</i> <i>rs1801270</i>	C/C	55 (137)	58 (1457)	1,84 (0,40)
	C/A	36 (90)	33 (811)	
	A/A	8 (20)	9 (236)	

<i>BCL2 rs2279115</i>	A/A	48 (164)	41 (1021)	7,57 (0,02)
	A/C	34 (117)	41 (1036)	
	C/C	19 (64)	18 (447)	
<i>BAX rs4645878</i>	C/C	88 (314)	85 (2130)	3,29 (0,19)
	C/T	11 (38)	14 (349)	
	T/T	1 (5)	1 (25)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия

В случае с генами контроля клеточного цикла и апоптоза, отличие распределения генотипов от глобальной популяции менее выражено, чем для генов репарации ДНК. Группа обследованных лиц Теченского региона существенно отличается по распределению генотипов от глобальной популяции по генотипам ATM rs664677, TP53 rs1042522 и BCL2 rs2279115.

Данные отличия могут быть обусловлены, во-первых, существенной гетерогенностью исследованной группы по этническому составу (башкиры, татары, русские, украинцы, белорусы и ряд других национальностей), а во-вторых, тем, что частота полиморфных аллелей очень варьируется у различных популяций по всему миру, вплоть до зеркальных отличий (один и тот же аллель может быть минорным в одной этнической группе и мажорным в другой) и усредненный показатель для глобальной популяции в итоге может значительно отличаться от показателей отдельных групп.

Как отмечалось, исследованная выборка состоит из людей, относящихся к различным этническим группам. Генетический обмен между этими группами долгое время был затруднен сначала из-за географической изоляции (тюрки являются коренным населением Урала, тогда как славяне начали активно заселять эту территорию только в XVII веке), а затем в виду культурных различий (в первую очередь, религиозного характера). В связи с этим закономерно было предположить, что указанные этнические подгруппы могут различаться по частотам аллелей и генотипов. В Таблице 12 отражены результаты сравнения распределения генотипов генов репарации ДНК между группами тюркской и славянской этнической принадлежности.

Таблица 12. Распределение генотипов генов репарации ДНК в различных этнических группах

Полиморфизм	Генотип	Этническая принадлежность, % (количество)		Различие, χ^2 (P)
		Славяне	Тюрки	
<i>OGG1 rs1052133</i>	Ser/Ser	64 (84)	52 (117)	5,87 (0,053)
	Ser/Cys	33 (44)	41 (93)	
	Cys/Cys	3 (4)	7 (16)	
<i>ERRC2 rs13181</i>	Lys/Lys	39 (51)	46 (102)	1,70 (0,43)
	Lys/Gln	48 (63)	43 (97)	
	Gln/Gln	13 (18)	11 (25)	
<i>XPC rs2228001</i>	A/A	27 (26)	39 (63)	3,99 (0,14)
	A/C	57 (54)	46 (73)	
	C/C	16 (15)	15 (24)	
<i>XRCC1 rs1799782</i>	C/C	83 (110)	87 (194)	0,61 (0,74)
	C/T	16 (21)	13 (30)	
	T/T	1 (1)	0 (1)	
<i>XRCC1rs25487</i>	Gln/Gln	62 (53)	50 (72)	4,01 (0,13)
	Gln/Arg	32 (28)	37 (53)	
	Arg/Arg	6 (5)	13 (18)	
<i>PARP1 rs1136410</i>	Val/Val	64 (74)	60 (114)	0,84 (0,66)
	Val/Ala	32 (37)	37 (69)	
	Ala/Ala	4 (5)	3 (6)	
<i>APEX rs1130409</i>	A/A	27 (26)	35 (56)	4,57 (0,10)
	A/C	41 (39)	44 (70)	
	C/C	32 (31)	21 (33)	
<i>NBS1 rs13312840</i>	T/T	88 (74)	79 (110)	3,35 (0,19)
	T/C	6 (5)	9 (13)	

	C/C	6 (5)	12 (17)	
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	C/C	22 (8)	55 (27)	12,21 (0,002)
	C/A	56 (20)	41 (20)	
	A/A	22 (8)	4 (2)	
<i>XRCC3 rs861539</i>	T/T	46 (38)	41 (59)	0,55 (0,76)
	T/C	26 (21)	28 (40)	
	C/C	28 (23)	31 (44)	

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые различия

Было обнаружено значимое различие в распределении генотипов по полиморфизму *XRCC4 rs2075685*, $P = 0,002$. В подгруппе славян отношение частот генотипов было близко к 1:2:1, в то время как у тюрков практически отсутствовали гомозиготы по минорному аллелю (A/A), а самым распространенным генотипом являлись гомозиготы C/C (55%).

Таблица 13. Распределение генотипов генов контроля клеточного цикла и апоптоза в различных этнических группах

Полиморфизм	Генотип	Этническая принадлежность, % (количество)		Различие, χ^2 (P)
		Славяне	Тюрки	
<i>ATM rs664677</i>	T/T	31 (44)	27 (67)	0,90 (0,64)
	T/C	50 (69)	53 (130)	
	C/C	19 (26)	20 (50)	
<i>TP53 rs1042522</i>	Arg/Arg	47 (46)	51 (81)	0,27 (0,87)
	Arg/Pro	46 (45)	43 (69)	
	Pro/Pro	7 (6)	6 (10)	
<i>MDM2</i> <i>rs2279744</i>	A/A	43 (24)	55 (50)	2,03 (0,36)
	A/C	36 (20)	29 (26)	
	C/C	21 (12)	16 (15)	
<i>CDKN1A</i> <i>rs1801270</i>	C/C	62 (58)	52 (79)	5,48 (0,06)
	C/A	28 (26)	41 (64)	

	A/A	10 (10)	7 (10)	
<i>BCL2 rs2279115</i>	A/A	46 (59)	48 (105)	1,06 (0,59)
	A/C	37 (47)	32 (70)	
	C/C	17 (21)	20 (43)	
<i>BAX rs4645878</i>	C/C	83 (110)	91 (204)	6,24 (0,04)
	C/T	14 (18)	9 (20)	
	T/T	3 (4)	0 (1)	

Из Таблицы 13 видно, что выявлено не столь явное, но достоверное отличие в распределении генотипов по полиморфизму *BAX rs4645878*. В подгруппе тюрков наблюдалось абсолютное доминирование генотипа C/C (91%), тогда как у славян оно было выражено меньше (83%) за счет большого количества гетерозигот C/T: 14% по сравнению с 9% у тюрков. Для остальных генов значимых отличий между указанными группами обнаружено не было.

Ферментные системы репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза обеспечивают поддержание генетического гомеостаза организма посредством своевременного обнаружения повреждений генетического материала, их репарации или контролируемой элиминации поврежденной клетки, в случае, если репарация невозможна или оказалась неэффективной. Имеющиеся литературные данные [Дружинин В. и др. 2011, Минина В. 2012, Сальникова Л. 2011, Cho S. et al. 2011, Li Y. et al. 2009, Mechanic L. et al. 2005, Wang F. et al. 2010] позволяют предположить, что полиморфизмы генов, кодирующих ключевые белки указанных систем, могут быть ассоциированы с частотой хромосомных aberrаций и соматических мутаций, а, следовательно, рассматриваться в качестве биологических маркеров генетической детерминированности индивидуальной радиочувствительности.

Как было указано выше, люди из исследуемой группы подвергались хроническому воздействию ионизирующего излучения [Аклеев А. 2012] и в отдаленные сроки после облучения у них выявлялись такие эффекты, как повышенный риск развития злокачественных новообразований и лейкозов

[Krestinina L. et al. 2005], увеличение числа клеток с блоком клеточного цикла, TCR-мутаций [Маркина Т. и др. 2011] и мутаций в гене TP53 [Площанская О. и др. 2010], а также наблюдалось повышение частоты нестабильных хромосомных aberrаций [Vozilova A. et al. 2013]. Данные эффекты, по мнению многих радиобиологов, являются качественными критериями чувствительности человека к хроническому облучению.

3.2 Связь полиморфизмов с хромосомными aberrациями и соматическими мутациями в отдаленные сроки после радиационного воздействия

Анализировали частоту хромосомных aberrаций обменного типа (дицентрические и кольцевые хромосомы, а также ацентрические кольца) на 100 клеток в группах гомозигот по мажорному аллелю и всех остальных (доминантная модель наследования), а также гомозигот по минорному аллелю и всех остальных (рецессивная модель) с помощью U-критерия Манна-Уитни. Результаты этого анализа представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Частота нестабильных хромосомных aberrаций у носителей полиморфных вариантов генов репарации ДНК

Полиморфизм	Группа	Количество	Хромосомные aberrации	
			Частота, %	Различие, P
<i>OGG1</i> <i>rs1052133</i>	Ser/Ser	103	$0,174 \pm 0,044$	0,859
	Ser/Cys + Cys/Cys	82	$0,275 \pm 0,105$	
	Cys/Cys	11	$0,000 \pm 0,000$	0,096
	Ser/Ser + Ser/Cys	174	$0,233 \pm 0,056$	
<i>ERRC2</i> <i>rs13181</i>	Lys/Lys	88	$0,265 \pm 0,097$	0,373
	Lys/Gln + Gln/Gln	96	$0,179 \pm 0,049$	
	Gln/Gln	25	$0,185 \pm 0,130$	0,343

	Lys/Lys + Lys/Gln	159	$0,226 \pm 0,058$	
<i>XPC rs2228001</i>	A/A	37	$0,125 \pm 0,051$	0,739
	A/C + C/C	45	$0,105 \pm 0,045$	
	C/C	11	$0,068 \pm 0,051$	0,859
	A/A + A/C	71	$0,121 \pm 0,038$	
<i>XRCC1 rs1799782</i>	C/C	155	$0,239 \pm 0,062$	0,553
	C/T + T/T	30	$0,113 \pm 0,050$	
	T/T	2	$0,000 \pm 0,000$	0,489
	C/C + C/T	183	$0,221 \pm 0,053$	
<i>XRCC1 rs25487</i>	Gln/Gln	31	$0,140 \pm 0,060$	0,510
	Gln/Arg + Arg/Arg	37	$0,074 \pm 0,040$	
	Arg/Arg	8	$0,150 \pm 0,124$	0,324
	Gln/Arg + Gln/Gln	60	$0,098 \pm 0,036$	
<i>PARP1 rs1136410</i>	Val/Val	84	$0,196 \pm 0,099$	0,082
	Val/Ala + Ala/Ala	49	$0,311 \pm 0,099$	
	Ala/Ala	6	$0,000 \pm 0,000$	0,256
	Val/Ala + Val/Val	127	$0,250 \pm 0,076$	
<i>APEX rs1130409</i>	A/A	30	$0,095 \pm 0,053$	0,438
	A/C + C/C	53	$0,123 \pm 0,042$	
	C/C	18	$0,124 \pm 0,086$	0,766
	A/C + A/A	65	$0,110 \pm 0,035$	
<i>NBS1 rs13312840</i>	T/T	70	$0,120 \pm 0,037$	0,161
	T/C + C/C	11	$0,000 \pm 0,000$	
	C/C	1	$0,000 \pm 0,000$	0,693

	T/C + T/T	80	$0,105 \pm 0,032$	
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	C/C	35	$0,230 \pm 0,082$	0,802
	C/A + A/A	50	$0,425 \pm 0,183$	
	A/A	10	$0,513 \pm 0,319$	0,390
	C/A + C/C	75	$0,322 \pm 0,121$	
<i>XRCC3</i> <i>rs861539</i>	T/T	18	$0,185 \pm 0,173$	0,287
	T/C + C/C	53	$0,419 \pm 0,168$	
	C/C	33	$0,295 \pm 0,118$	0,816
	T/C + T/T	38	$0,415 \pm 0,227$	

Как видно из таблицы, ни для одного из приведенных генов репарации достоверной связи с изменением частоты хромосомных aberrаций обнаружено не было. Однако у гомозигот Cys/Cys по полиморфизму OGG1 rs1052133 уровень обменов был ниже, чем у гетерозигот и гомозигот Ser/Ser на уровне тенденции ($P = 0,096$).

Таблица 15. Частота нестабильных хромосомных aberrаций у носителей полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза

Полиморфизм	Группа	Количество	Хромосомные aberrации	
			Частота, %	Различие, P
<i>ATM</i> rs664677	T/T	47	$0,172 \pm 0,080$	0,304
	T/C + C/C	145	$0,259 \pm 0,066$	
	C/C	35	$0,487 \pm 0,235$	0,130
	T/C + T/T	157	$0,182 \pm 0,039$	
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i>	Arg/Arg	37	$0,164 \pm 0,056$	0,099
	Arg/Pro + Pro/Pro	47	$0,070 \pm 0,038$	

	Pro/Pro	4	$0,000 \pm 0,000$	0,407
	Arg/Pro + Arg/Arg	80	$0,117 \pm 0,034$	
<i>MDM2</i> <i>rs2279744</i>	A/A	22	$0,070 \pm 0,035$	0,700
	A/C + C/C	56	$0,122 \pm 0,044$	
	C/C	18	$0,124 \pm 0,086$	0,799
	A/C + A/A	60	$0,102 \pm 0,039$	
<i>CDKN1A</i> <i>rs1801270</i>	C/C	5	$0,200 \pm 0,200$	0,618
	C/A + A/A	75	$0,107 \pm 0,034$	
	A/A	19	$0,089 \pm 0,058$	0,865
	C/A + C/C	61	$0,121 \pm 0,041$	
<i>BCL2</i> <i>rs2279115</i>	A/A	60	$0,259 \pm 0,138$	0,534
	A/C + C/C	114	$0,205 \pm 0,045$	
	C/C	35	$0,107 \pm 0,047$	0,329
	A/C + A/A	139	$0,253 \pm 0,068$	
<i>BAX rs4645878</i>	C/C	154	$0,234 \pm 0,062$	0,752
	C/T + T/T	30	$0,151 \pm 0,057$	
	T/T	4	$0,050 \pm 0,050$	0,967
	C/T + C/C	180	$0,224 \pm 0,054$	

Как видно из Таблицы 15, достоверной связи полиморфизмов генов контроля клеточного цикла и апоптоза с нестабильными хромосомными

абберациями также не обнаружено. Различие на уровне тенденции (0,082) было между группами PARP1 rs1136410 Val/Val и Val/Ala + Ala/Ala, у носителей минорного аллеля Ala уровень обменов был выше. А вот в случае с полиморфизмом TP53 rs1042522 среднее количество аббераций было больше у гомозигот по мажорному аллелю Arg, нежели у носителей минорного аллеля ($P = 0,099$).

Аналогичным образом была проанализирована связь с TCR-мутациями (Таблица 16 и Таблица 17).

Таблица 16. Частота TCR-мутаций у носителей полиморфных вариантов генов репарации ДНК

Полиморфизм	Группа	Количество	TCR- мутации	
			Частота, %	Различие, P
<i>OGG1</i> <i>rs1052133</i>	Ser/Ser	32	$0,477 \pm 0,122$	0,447
	Ser/Cys + Cys/Cys	27	$0,328 \pm 0,091$	
	Cys/Cys	3	$0,150 \pm 0,032$	0,796
	Ser/Ser + Ser/Cys	56	$0,423 \pm 0,082$	
<i>ERRC2 rs13181</i>	Lys/Lys	23	$0,230 \pm 0,055$	0,228
	Lys/Gln + Gln/Gln	36	$0,523 \pm 0,120$	
	Gln/Gln	9	$0,779 \pm 0,356$	0,148
	Lys/Lys + Lys/Gln	50	$0,342 \pm 0,065$	
<i>XPC rs2228001</i>	A/A	16	$0,723 \pm 0,233$	0,364
	A/C + C/C	32	$0,315 \pm 0,061$	
	C/C	11	$0,376 \pm 0,105$	0,759
	A/A + A/C	37	$0,474 \pm 0,113$	
<i>XRCC1</i> <i>rs1799782</i>	C/C	54	$0,408 \pm 0,084$	0,341
	C/T + T/T	5	$0,418 \pm 0,156$	

	T/T	0	$0,000 \pm 0,000$	-
	C/C + C/T	59	$0,409 \pm 0,078$	
<i>XRCC1 rs25487</i>	Gln/Gln	29	$0,465 \pm 0,097$	0,064
	Gln/Arg + Arg/Arg	16	$0,234 \pm 0,096$	
	Arg/Arg	8	$0,311 \pm 0,189$	0,397
	Gln/Arg + Gln/Gln	37	$0,398 \pm 0,080$	
<i>PARP1 rs1136410</i>	Val/Val	37	$0,380 \pm 0,100$	0,428
	Val/Ala + Ala/Ala	22	$0,456 \pm 0,126$	
	Ala/Ala	2	$0,885 \pm 0,725$	0,285
	Val/Ala + Val/Val	57	$0,392 \pm 0,078$	
<i>APEX rs1130409</i>	A/A	16	$0,474 \pm 0,140$	0,329
	A/C + C/C	31	$0,440 \pm 0,121$	
	C/C	13	$0,563 \pm 0,254$	0,360
	A/C + A/A	34	$0,409 \pm 0,085$	
<i>NBS1 rs13312840</i>	T/T	35	$0,449 \pm 0,110$	0,328
	T/C + C/C	6	$0,693 \pm 0,306$	
	C/C	4	$0,495 \pm 0,326$	0,912
	T/C + T/T	37	$0,484 \pm 0,111$	
<i>XRCC4 rs2075685</i>	C/C	8	$0,313 \pm 0,174$	0,386
	C/A + A/A	20	$0,184 \pm 0,078$	
	A/A	5	$0,078 \pm 0,026$	0,253
	C/A + C/C	23	$0,252 \pm 0,089$	
<i>XRCC3 rs861539</i>	T/T	21	$0,437 \pm 0,159$	0,514
	T/C + C/C	26	$0,333 \pm 0,094$	
	C/C	13	$0,249 \pm 0,121$	0,258
	T/C + T/T	34	$0,429 \pm 0,111$	

В группе гомозигот XRCC1 rs25487 Gln/Gln количество клеток с мутантным Т-клеточным рецептором было выше, чем у носителей других генотипов данного гена, однако, как и в случае с хромосомными aberrациями, данная связь не являлась статистически значимой ($P = 0,064$). Для остальных полиморфизмов никаких закономерностей выявлено не было.

Таблица 17. Частота TCR-мутаций у носителей полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза

Полиморфизм	Группа	Количество	TCR- мутации	
			Частота, %	Различие, P
<i>ATM</i> rs664677	T/T	20	$0,399 \pm 0,167$	0,978
	T/C + C/C	46	$0,357 \pm 0,073$	
	C/C	13	$0,282 \pm 0,102$	0,508
	T/C + T/T	53	$0,391 \pm 0,085$	
<i>TP53</i> rs1042522	Arg/Arg	24	$0,538 \pm 0,160$	0,893
	Arg/Pro + Pro/Pro	24	$0,365 \pm 0,085$	
	Pro/Pro	1	$0,080 \pm 0,000$	0,493
	Arg/Pro + Arg/Arg	47	$0,459 \pm 0,092$	
<i>MDM2</i> rs2279744	A/A	13	$0,312 \pm 0,103$	0,950
	A/C + C/C	10	$0,812 \pm 0,342$	
	C/C	5	$0,902 \pm 0,373$	0,411
	A/C + A/A	18	$0,426 \pm 0,180$	
<i>CDKN1A</i> rs1801270	C/C	31	$0,359 \pm 0,080$	0,606
	C/A + A/A	15	$0,618 \pm 0,235$	
	A/A	3	$0,557 \pm 0,527$	0,476
	C/A + C/C	43	$0,436 \pm 0,096$	
<i>BCL2</i> rs2279115	A/A	27	$0,511 \pm 0,137$	0,250
	A/C + C/C	27	$0,332 \pm 0,099$	
	C/C	9	$0,313 \pm 0,169$	0,676

	A/C + A/A	45	$0,443 \pm 0,096$	
BAX <i>rs4645878</i>	C/C	55	$0,420 \pm 0,083$	0,774
	C/T + T/T	4	$0,250 \pm 0,092$	
	T/T	0	$0,000 \pm 0,000$	-

Результаты, представленные в Таблице 17, говорят об отсутствии различий частоты TCR-мутаций между группами носителей различных полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза у жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому облучению в широком диапазоне доз.

Отсутствие достоверных результатов говорит о том, что исследованные полиморфизмы генов репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза не связаны непосредственно с механизмами развития таких отдаленных эффектов облучения, как повышенная частота нестабильных хромосомных aberrаций и соматических мутаций в отдаленные сроки. И, следовательно, не могут рассматриваться как самостоятельные маркеры повышенной радиочувствительности человека.

3.3 Связь полиморфизмов с активностью апоптоза в отдаленные сроки после радиационного воздействия

Связь изучаемых полиморфизмов со спонтанным уровнем апоптоза в лимфоцитах периферической крови была проанализирована аналогичным образом. Обследованные лица подразделялись на группы в соответствии с доминантной и рецессивной моделями наследования, а затем сравнивались по частоте спонтанных апоптозов лимфоцитов периферической крови (Таблица 18 и Таблица 19).

Таблица 18. Частота апоптоза у носителей полиморфных вариантов генов репарации ДНК

Полиморфизм	Группа	Количество	Активность апоптоза	
			Частота, %	Различие, P
<i>OGG1</i> <i>rs1052133</i>	Ser/Ser	96	$0,340 \pm 0,048$	0,824
	Ser/Cys + Cys/Cys	67	$0,297 \pm 0,052$	
	Cys/Cys	9	$0,184 \pm 0,078$	0,437
	Ser/Ser + Ser/Cys	154	$0,330 \pm 0,037$	
<i>ERCC2</i> <i>rs13181</i>	Lys/Lys	60	$0,389 \pm 0,073$	0,737
	Lys/Gln + Gln/Gln	101	$0,282 \pm 0,036$	
	Gln/Gln	24	$0,448 \pm 0,092$	0,206
	Lys/Lys + Lys/Gln	137	$0,300 \pm 0,038$	
<i>XPC</i> <i>rs2228001</i>	A/A	51	$0,317 \pm 0,056$	0,694
	A/C + C/C	85	$0,328 \pm 0,049$	
	C/C	25	$0,458 \pm 0,095$	0,130
	A/A + A/C	111	$0,294 \pm 0,040$	
<i>XRCC1</i> <i>rs1799782</i>	C/C	146	$0,309 \pm 0,036$	0,210
	C/T + T/T	16	$0,424 \pm 0,132$	
	T/T	0	$0,000 \pm 0,000$	-
	C/C + C/T	162	$0,320 \pm 0,035$	
<i>XRCC1</i> <i>rs25487</i>	Gln/Gln	65	$0,279 \pm 0,046$	0,514
	Gln/Arg + Arg/Arg	59	$0,357 \pm 0,061$	
	Arg/Arg	13	$0,384 \pm 0,153$	0,333
	Gln/Arg + Gln/Gln	111	$0,308 \pm 0,038$	
<i>PARP1</i> <i>rs1136410</i>	Val/Val	92	$0,348 \pm 0,045$	0,101
	Val/Ala + Ala/Ala	61	$0,253 \pm 0,050$	
	Ala/Ala	4	$0,045 \pm 0,032$	0,041
	Val/Ala + Val/Val	149	$0,317 \pm 0,035$	
<i>APEX</i>	A/A	47	$0,320 \pm 0,066$	0,513

<i>rs1130409</i>	A/C + C/C	88	0,329 ± 0,045	0,561
	C/C	33	0,344 ± 0,077	
	A/C + A/A	102	0,320 ± 0,043	
<i>NBS1</i> <i>rs13312840</i>	T/T	101	0,346 ± 0,046	0,361
	T/C + C/C	18	0,250 ± 0,079	
	C/C	11	0,222 ± 0,092	0,196
	T/C + T/T	108	0,343 ± 0,044	
<i>XRCC4</i> <i>rs2075685</i>	C/C	16	0,471 ± 0,114	0,208
	C/A + A/A	22	0,327 ± 0,096	
	A/A	5	0,180 ± 0,084	0,411
	C/A + C/C	33	0,419 ± 0,082	
<i>XRCC3</i> <i>rs861539</i>	T/T	52	0,300 ± 0,064	0,259
	T/C + C/C	67	0,260 ± 0,036	
	C/C	38	0,209 ± 0,033	0,945
	T/C + T/T	81	0,310 ± 0,048	

Примечание: жирным шрифтом выделено достоверное различие ($P < 0,05$).

Единственным полиморфизмом генов репарации повреждений ДНК, обнаружившим связь с активностью апоптоза в лимфоцитах, стал вариант PARP1 rs1136410. В группе гомозигот Ala/Ala уровень спонтанных апоптозов был значимо ниже, чем в группе носителей аллеля Val ($P = 0,041$). Для доминантной модели наследования этого гена (Val/Ala + Ala/Ala против Val/Val) различий в частоте апоптоза не обнаружено.

Таблица 19. Частота апоптоза у носителей полиморфных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза

Полиморфизм	Группа	Количество	Активность апоптоза	
			Частота, %	Различие, P
<i>ATM rs664677</i>	T/T	52	0,292 ± 0,062	0,345
	T/C + C/C	118	0,359 ± 0,043	

	C/C	37	$0,393 \pm 0,082$	0,907
	T/C + T/T	133	$0,324 \pm 0,039$	
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i>	Arg/Arg	70	$0,311 \pm 0,053$	0,159
	Arg/Pro + Pro/Pro	66	$0,337 \pm 0,052$	
	Pro/Pro	8	$0,266 \pm 0,077$	0,715
	Arg/Pro + Arg/Arg	128	$0,328 \pm 0,039$	
<i>MDM2</i> <i>rs2279744</i>	A/A	36	$0,356 \pm 0,134$	0,576
	A/C + C/C	33	$0,382 \pm 0,068$	
	C/C	10	$0,356 \pm 0,134$	0,959
	A/C + A/A	59	$0,382 \pm 0,068$	
<i>CDKN1A</i> <i>rs1801270</i>	C/C	75	$0,281 \pm 0,043$	0,766
	C/A + A/A	58	$0,377 \pm 0,066$	
	A/A	7	$0,789 \pm 0,307$	0,188
	C/A + C/C	126	$0,297 \pm 0,035$	
<i>BCL2</i> <i>rs2279115</i>	A/A	80	$0,329 \pm 0,048$	0,224
	A/C + C/C	79	$0,303 \pm 0,054$	
	C/C	24	$0,277 \pm 0,060$	0,448
	A/C + A/A	135	$0,323 \pm 0,041$	
<i>BAX</i> <i>rs4645878</i>	C/C	146	$0,321 \pm 0,037$	0,666
	C/T + T/T	17	$0,335 \pm 0,106$	
	T/T	2	$0,605 \pm 0,495$	0,361
	C/T + C/C	161	$0,319 \pm 0,035$	

Как видно из Таблицы 19, не обнаружено достоверных различий в частоте спонтанных апоптозов между группами носителей различных аллельных вариантов генов контроля клеточного цикла и апоптоза.

Апоптоз – сложный, многоэтапный процесс, в который вовлечен целый ряд ферментных систем клетки, и результирующий эффект может складываться

под воздействием множества внутренних и внешних факторов [Miyashita T. Et al. 1994, Morgan D. 2007, Rass E. Et al. 2009]. Обследованная группа весьма неоднородна по этническому составу, что могло сказаться на физиологических показателях. Также в силу того, что исследуемые лица подвергались хроническому воздействию ионизирующего излучения, на активность апоптоза лимфоцитов крови могла повлиять накопленная красным костным мозгом доза. Другими потенциальными факторами увеличения частоты апоптоза могут являться старение организма, табакокурение или злоупотребление алкогольными напитками.

Для того чтобы выяснить являются ли группы носителей аллеля Val и гомозигот Ala/Ala сопоставимыми по этническому составу, возрасту, накопленной дозе на красный костный мозг, табакокурению и употреблению алкоголя, мы сравнили указанные группы по данным показателям. Как видно из Таблицы 20, группы совершенно не отличались по этническому составу, а также по соотношениям курящих к некурящим и употребляющих алкоголь к неупотребляющим.

Таблица 20. Сравнение группы носителей аллеля PARP1 rs1136410 Val с гомозиготами Ala/Ala по этнической принадлежности, табакокурению и употреблению алкоголя.

Фактор		Генотип по гену PARP1, % (абс.)		Различие, χ^2 (P)
		Val/Val + Val/Ala	Ala/Ala	
Этническая принадлежность	Славяне	96 (43)	4 (2)	0,38 (0,54)
	Тюрки	98 (80)	2 (2)	
Табакокурение	Некурящие	97 (97)	3 (3)	0,05 (0,83)
	Курящие	96 (25)	4 (1)	
Употребление алкоголя	Редко	97 (110)	3 (3)	0,96 (0,33)
	Часто	92 (12)	8 (1)	

Результаты, представленные в таблице 21, демонстрируют, что и по таким показателям, как накопленная доза на ККМ и возраст, исследуемые группы оказались сопоставимы. Из чего мы можем заключить, что генетический полиморфизм PARP1 rs1136410 является самостоятельным фактором, определяющим активность спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови, тогда как доза на красный костный мозг, этническая принадлежность, табакокурение и употребление алкоголя не обнаруживают связи с данным показателем.

Таблица 21. Сравнение группы носителей аллеля PARP1 rs1136410 Val с гомозиготами Ala/Ala по дозе на ККМ и возрасту.

Фактор	Среднее значение в группе		U-критерий Манна-Уитни (P)
	PARP1 Val/Val + Val/Ala	PARP1 Ala/Ala	
Доза на ККМ, Гр	0,87 ± 0,07	0,74 ± 0,22	229 (0,81)
Возраст	71,31 ± 0,59	73,5 ± 2,63	200 (0,53)

3.4 Зависимость частоты хромосомных aberrаций, соматических мутаций и апоптоза от дозы на ККМ

Как упоминалось выше, нами были обнаружены зависимости на уровне тенденции ($P < 0,10$) частоты хромосомных aberrаций и соматических мутаций в клетках периферической крови с рядом полиморфных вариантов генов, а именно с OGG1 rs1052133, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410 и TP53 rs1042522. Так как обследованные люди подвергались хроническому воздействию ионизирующего излучения, а перечисленные эффекты являются характерными отдаленными эффектами облучения, то нельзя исключать, что данные зависимости могли быть обусловлены накопленной на ККМ дозой, а не носительством того или иного генотипа. Чтобы проверить это предположение,

мы провели линейный регрессионный анализ и сравнили зависимости доза-эффект у носителей различных генотипов.

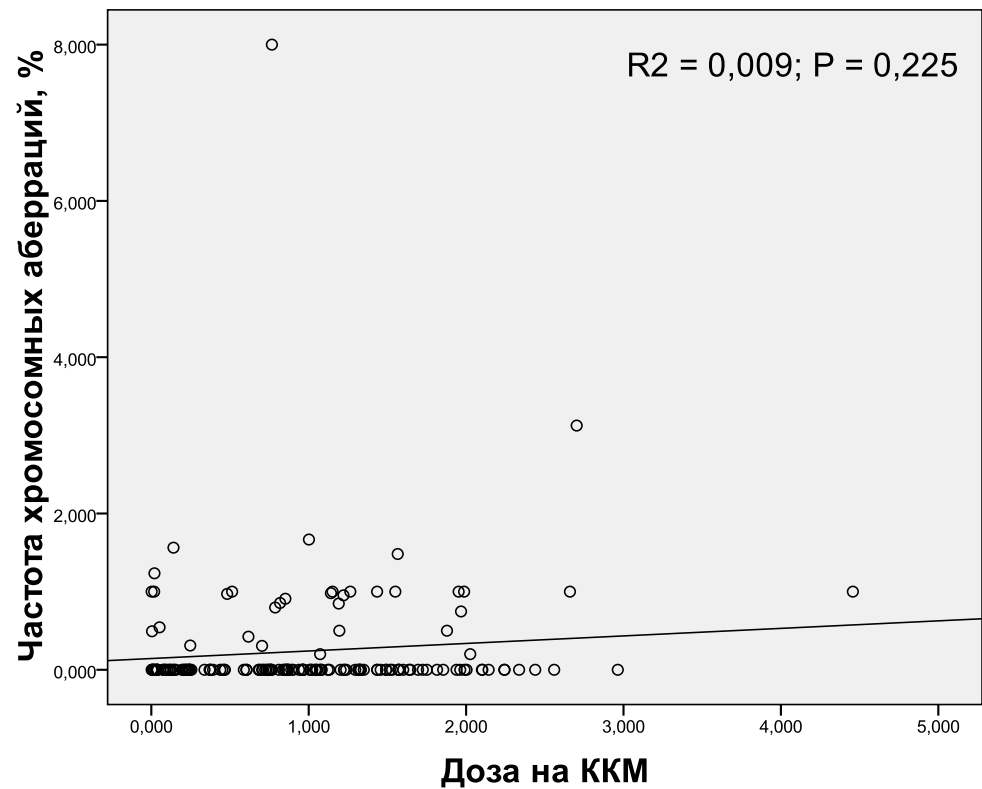
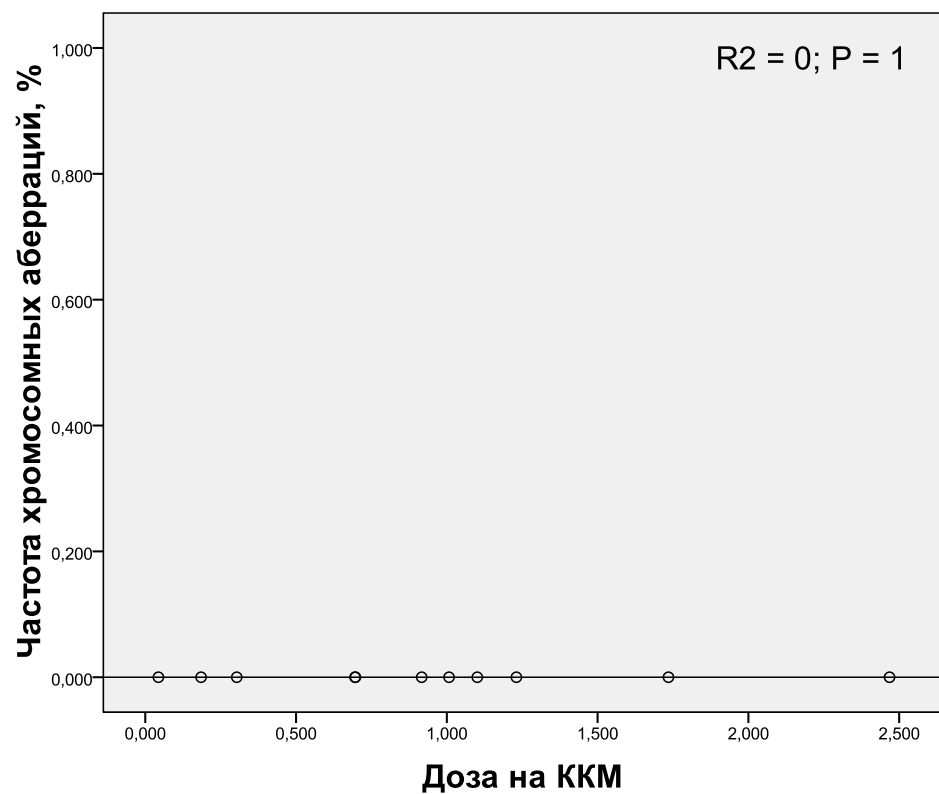


Рисунок 1. Зависимость частоты хромосомных aberrаций от дозы на ККМ у носителей генотипов OGG1 rs1052133 Ser/Ser и Ser/Cys



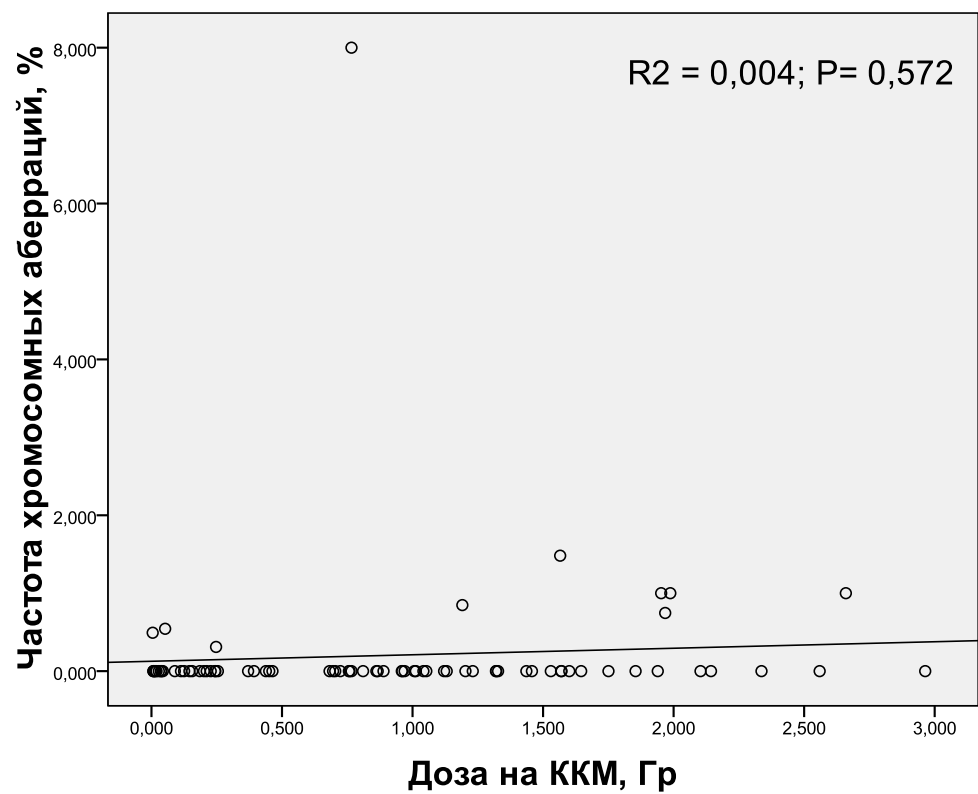


Рисунок 6. Зависимость частоты хромосомных aberrаций от дозы на ККМ у носителей генотипа TP53 rs1042522 Arg/ Arg

Однако анализ показал отсутствие дозовых зависимостей в сравниваемых группах. Как видно из Рисунков 1-6, частота нестабильных хромосомных aberrаций у носителей различных генотипов изучаемых генов не обнаружила зависимости даже на уровне тенденции от накопленной дозы на красный костный мозг у облученных жителей прибрежных сел р. Теча.

Аналогичные результаты были получены для частоты TCR-мутаций (Рисунок 7 и Рисунок 8).

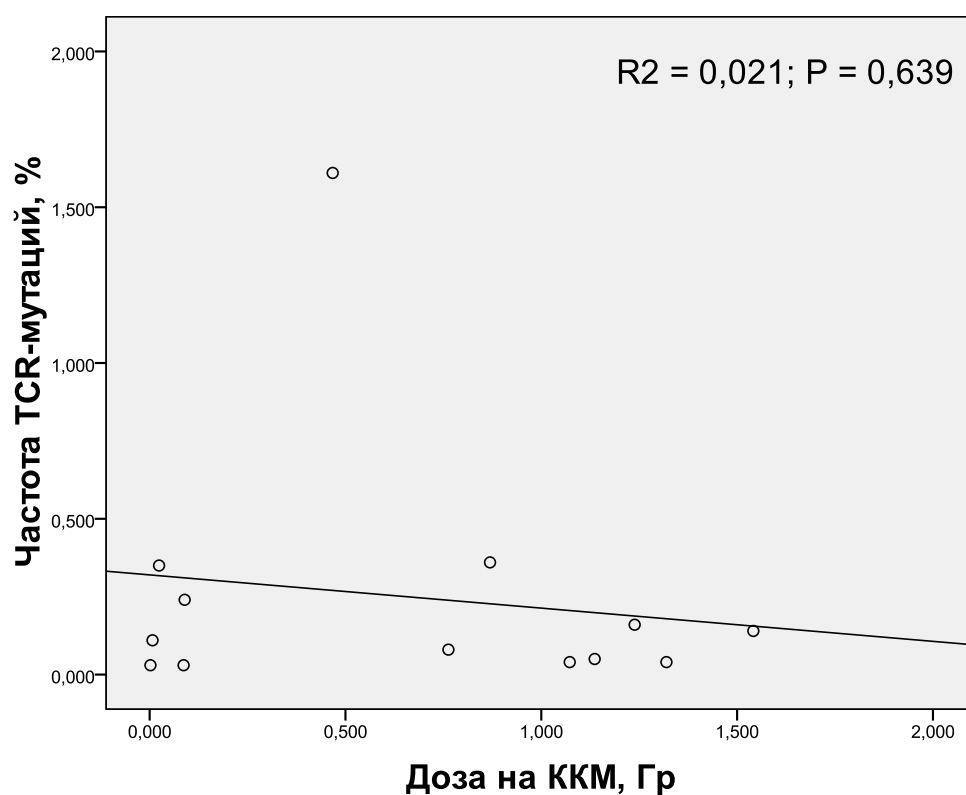


Рисунок 7. Зависимость частоты TCR-мутаций от дозы на ККМ у носителей генотипов XRCC1 rs25487 Gln/Arg и Arg/Arg

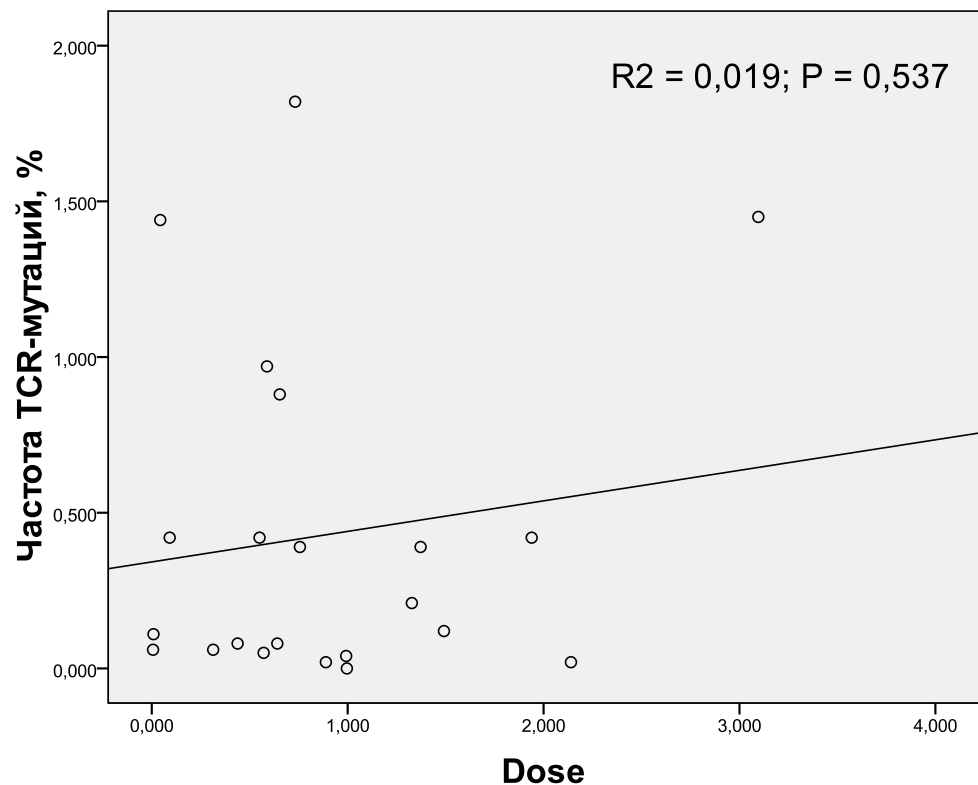


Рисунок 8. Зависимость частоты TCR-мутаций от дозы на ККМ у носителей генотипа XRCC1 rs25487 Gln/Gln

Результаты анализа говорят об отсутствии влияния накопленной красным костным мозгом дозы на наблюдаемые зависимости клеточных эффектов от носительства того или иного генотипа.

3.5 Взаимодействие полиморфизмов

Ферментные системы репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза тесно связаны и интегрированы друг с другом, образуя длинные и разветвленные цепи биохимических реакций. В этой связи важно было изучить совместное влияние полиморфизмов генов этих систем на изучаемые эффекты, так как несущественные или малозначимые сами по себе изменения активности отдельных звеньев могут накладываться и усиливать друг друга, приводя к серьезным нарушениям работы всей системы в целом. С помощью логистического регрессионного анализа была проанализирована связь совокупностей аллелей по исследуемым полиморфизмам с частотой хромосомных обменов, спонтанных TCR-мутаций и активностью апоптоза в лимфоцитах периферической крови. В анализ были включены полиморфные

варианты генов, которые показали связь с изучаемыми эффектами на уровне тенденции ($P < 0,10$).

Таблица 22. Совместное носительство полиморфизмов генов OGG1, XRCC1, PARP1 и TP53 и частота нестабильных хромосомных aberrаций

Сочетание аллелей				Частота, %	Log(ОШ) (95% ДИ)	P
OGG1 rs1052133	XRCC1 rs25487	PARP1 rs1136410	TP53 rs1042522			
Ser	Gln	Val	Arg	35	0,00	-
Ser	Gln	Val	Pro	10	-0,04 (-0,30 – 0,22)	0,77
Ser	Arg	Val	Arg	10	0,22 (-0,19 – 0,62)	0,29
Ser	Arg	Val	Pro	8	-0,02 (-0,32 – 0,28)	0,88
Cys	Gln	Ala	Arg	7	-0,06 (-0,35 – 0,23)	0,70
Cys	Arg	Val	Arg	6	-0,13 (-0,47 – 0,21)	0,46
Ser	Gln	Ala	Arg	6	0,1 (-0,23 – 0,43)	0,55
Cys	Gln	Val	Pro	6	0,02 (-0,32 – 0,36)	0,92
Ser	Arg	Ala	Pro	4	0,02 (-0,35 – 0,4)	0,90
Cys	Arg	Val	Pro	4	0,02 (-0,39 – 0,43)	0,93
Ser	Arg	Ala	Arg	2	-0,01 (-0,59 – 0,56)	0,96

Cys	Arg	Ala	Arg	1	-0,04 (-0,69 – 0,61)	0,91
Cys	Gln	Val	Arg	1	2,44 (1,66 – 3,21)	< 0,01

Как видно из Таблицы 22, при совместном носительстве аллелей OGG1 rs1052133 Cys, XRCC1 rs25487 Gln, PARP1 rs1136410 Val и TP53 rs1042522 Arg достоверно повышен риск высокого уровня хромосомных обменов по сравнению с самым распространенным вариантом Ser/Gln/Val/Arg ($P < 0,01$). Для остальных сочетаний отличий не выявлено.

Результаты аналогичного исследования для TCR-мутаций приведены в Таблице 23.

Таблица 23. Совместное носительство полиморфизмов генов OGG1, XRCC1, PARP1 и TP53 и частота спонтанных TCR-мутаций

Сочетание аллелей				Частота, %	Log(OII) (95% ДИ)	P
OGG1 rs1052133	XRCC1 rs25487	PARP1 rs1136410	TP53 rs1042522			
Ser	Gln	Val	Arg	32	0,00	-
Ser	Gln	Val	Pro	20	-0,34 (-0,7 – 0,01)	0,06
Cys	Gln	Val	Arg	13	-0,34 (-0,72 – 0,04)	0,08
Ser	Arg	Val	Arg	11	-0,41(-0,78 – (-0,03))	0,03
Ser	Arg	Ala	Pro	6	-0,33 (-0,85 – 0,19)	0,22
Ser	Gln	Ala	Arg	5	-0,22 (-0,81 – 0,37)	0,47

Cys	Arg	Val	Arg	5	-0,45 (-0,96 – 0,06)	0,09
Cys	Gln	Ala	Arg	5	-0,02 (-0,66 – 0,62)	0,95
Cys	Arg	Ala	Arg	2	-0,28 (-1,04 – 0,49)	0,48
Ser	Arg	Ala	Arg	1	1,1 (-0,15 – 2,36)	0,09

Для носителей совокупности аллелей Ser/Arg/Val/Arg шанс TCR-мутаций был значимо ниже по сравнению с наиболее распространенным вариантом ($P = 0,03$). Также на уровне тенденции отмечено снижение шанса для носителей Ser/Gln/Val/Pro ($P = 0,06$), Cys/Gln/Val/Arg ($P = 0,08$), Cys/Arg/Val/Arg ($P = 0,09$) и повышение для Ser/Arg/Ala/Arg ($P = 0,09$).

Данные анализа совместного влияния полиморфизмов на активность апоптоза приведены в таблице 24.

Таблица 24. Совместное носительство полиморфизмов генов OGG1, XRCC1, PARP1 и TP53 и частота спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови

Сочетание аллелей				Частота, %	Log(ОШ) (95% ДИ)	P
OGG1 rs1052133	XRCC1 rs25487	PARP1 rs1136410	TP53 rs1042522			
Ser	Arg	Val	Arg	32	0,00	-
Ser	Gln	Val	Arg	14	-0,01 (-0,21 – 0,18)	0,91
Ser	Gln	Val	Pro	10	0,00 (-0,20 – 0,20)	0,99
Cys	Gln	Val	Arg	7	-0,08 (-0,28 – 0,11)	0,41

Ser	Gln	Ala	Arg	7	-0,20 (-0,44 – 0,05)	0,11
Cys	Gln	Val	Pro	6	-0,18 (-0,38 – 0,03)	0,10
Ser	Arg	Val	Pro	6	0,18 (-0,08 – 0,45)	0,18
Cys	Gln	Ala	Arg	6	-0,06 (-0,31 – 0,18)	0,60
Ser	Arg	Ala	Arg	4	-0,05 (-0,38 – 0,27)	0,75
Ser	Gln	Ala	Pro	2	-0,20 (-0,49 – 0,09)	0,17
Cys	Arg	Val	Arg	2	-0,37 (-0,82 – 0,07)	0,10
Ser	Arg	Ala	Pro	2	-0,18 (-0,59 – 0,22)	0,38
Cys	Arg	Ala	Arg	1	1,18 (0,66 – 1,70)	<0,01

Для носителей наиболее редкого сочетания Cys/Arg/Ala/Arg шанс повышенного уровня апоптоза в лимфоцитах крови оказался значимо выше по сравнению с самым частым Ser/Arg/Val/Arg ($P < 0,01$).

Анализ взаимодействия исследованных полиморфизмов подтвердил предположение о возможном аддитивном эффекте вариантов нескольких генов, ответственных за репарацию ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоз, что говорит о тесной взаимосвязи между этими системами и подчеркивает важность комплексного подхода к изучению связи генетического полиморфизма с отдаленными эффектами облучения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Обследованная нами группа представлена лицами, подвергавшимися хроническому воздействию ионизирующего излучения в результате загрязнения радиоактивными отходами реки Теча в 1949-1951 годах [Degteva M. et al. 2000]. Хронический характер облучения определяет сложность и системность наблюдаемых эффектов, в связи с тем, что пролонгированное развитие повреждений клеток и тканей протекает параллельно с компенсаторно-восстановительными процессами и воздействием других, нерадиационных факторов [Аклеев А. 2012]. В отличие от острого облучения, хроническое воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения приводит к развитию стохастических эффектов, которые могут начать реализовываться спустя значительное время после облучения. И на данный момент обследованная в нашей работе популяция, находится на стадии реализации отдаленных эффектов хронического облучения. У них были выявлены такие эффекты, как повышенный риск развития злокачественных опухолей, лейкозов и сердечно-сосудистых заболеваний [Krestinina L. et al. 2005], увеличение числа клеток с блоком клеточного цикла, TCR-мутаций [Маркина Т. и др. 2011] и белка P53 [Площанская О. и др. 2010], а также наблюдалось повышение частоты нестабильных хромосомных аберраций [Vozilova A. et al. 2013].

Ионизирующее излучение вызывает множество структурных повреждений в ДНК клеток облученных организмов: модификация оснований, одонитевые разрывы, щелочно-лабильные сайты, локальные множественные повреждения (кластеры одиночных повреждений на небольшом участке молекулы ДНК), двунитевые разрывы, межмолекулярные сшивки [Газиев А. 99]. Как спонтанному, так и индуцированному внешними факторами мутагенезу активно противостоят внутриклеточные механизмы поддержания целостности генома, представленные системами обнаружения повреждений и репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза [Alberts B. et al. 2008, Brown E. et. al. 2003, Fromme J. et al. 2004, Le May N. et al. 2010, Lee T., Young

R. 2000, Morgan D. 2007, Rass E. et al. 2009, Wilson T. et al. 1997]. Таким образом, конечный эффект воздействия хронического облучения на организм определяется балансом между повреждениями генетического материала и восстановительными процессами.

Другим ключевым фактором, определяющим развитие эффектов облучения на организменном уровне, является тип поврежденных клеток. Большинство зрелых дифференцированных клеток слабо чувствительны к облучению, а их дисфункция или гибель становятся ощутимыми для организма только при больших объемах повреждений, характерных для острого облучения в высоких дозах. Тогда как нерепарированные повреждения даже в нескольких стволовых клетках могут дать начало целому пулу клеток-потомков, в которых, за счет феномена радиационно-индуцированной нестабильности генома, из поколения в поколение наблюдается повышенная частота возникновения различных повреждений генетического материала [Мазурик В. и Михайлов В. 2001, Dalebra 2007].

Человеческая популяция генетически неоднородна, нуклеотидная последовательность генов, кодирующих ферменты систем поддержания целостности генома, у разных людей может отличаться (генетический полиморфизм), что приводит к вариациям в активности отдельных звеньев систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза или их совокупностей. Что в свою очередь может сдвинуть баланс повреждающих и восстановительных процессов в ту или иную сторону. Литературные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза связаны с такими последствиями воздействия повреждающих агентов (в том числе, ионизирующего излучения), как высокий уровень мутаций в гене TP53 [Cho S. et al. 2011, Li 2009, Mechanic L. et al. 2005], повышенный уровень спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций [Дружинин В. и др. 2011, Минина В. 2012, Сальникова Л. 2011, Wang F. et al. 2010], сниженная эффективность и плохая переносимость химической и лучевой терапий [Burri R. et al. 2008, Duldulao M.

et al. 2013, Hirata H. et al. 2009, Ott K. et al. 2011, Strom S. et al. 2010, Yin M. et al. 2011]. И, как следствие, являются факторами повышенного риска развития онкопатологий различных типов и локализаций [Akulevich N. et al. 2009, Arizono K. et al. 2008, Hung R. et al. 2008, Jiang D. et al. 2011, McWilliams R. et al. 2008, Rajaraman P. et al. 2008, Shi T. et al. 2012, Srivastava K. et al. 2010, Zhou C. et al. 2009].

Таким образом, есть основания предполагать, что полиморфизмы генов систем поддержания целостности генома могут быть потенциальными маркерами индивидуальной чувствительности организма к генотоксичным факторам в целом и к хроническому низкоинтенсивному облучению в частности. Проверка данного утверждения и стала целью нашей работы.

В качестве объекта исследования нами был выбран лимфоцит периферической крови человека. Этот выбор обусловлен тем, что основным дозообразующим радионуклеотидом в обследованной популяции был ^{90}Sr (87% накопленной дозы), который, будучи химическим аналогом кальция, активно накапливался и удерживался в костной ткани продолжительные периоды времени, подвергая радиационному воздействию стволовые клетки крови, находящиеся в красном костном мозге [Tolstykh E. et al. 2011]. В связи с тем, что лимфоциты периферической крови являются потомками этих стволовых клеток, они представляют собой отличный объект для изучения отдаленных эффектов хронического облучения. Другим немаловажным критерием стала методологическая составляющая: исследование хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и апоптоза наиболее хорошо отработано именно для лимфоцитов периферической крови.

Средняя накопленная доза на красный костный мозг у обследованных лиц составила $0,95 \pm 0,04$ Гр. Более половины группы получило дозу в диапазоне от 0,002 до 1 Гр, 23% облученных имели дозу от 1 до 1,5 Гр, а 21% - более 1,5 Гр. Максимальная доза на ККМ составила 4,46 Гр.

При сравнении распределения генотипов в различных этнических подгруппах, слагающих обследованную выборку, было выявлено значимое

различие в распределении генотипов по полиморфизму XRCC4 rs2075685, $P = 0,002$. В подгруппе тюрков практически отсутствовали гомозиготы по минорному аллелю (A/A), а самым распространенным генотипом являлись гомозиготы C/C (55%), в то время как у славян отношение частот генотипов было близко к 1:2:1. Также выявлено не столь явное, но достоверное отличие в распределении генотипов по полиморфизму VAX rs4645878. В подгруппе тюрков наблюдалось абсолютное доминирование генотипа C/C (91%), тогда как у славян оно было выражено меньше (83%) за счет большого количества гетерозигот C/T: 14% по сравнению с 9% у тюрков. Для остальных генов значимых отличий между указанными группами обнаружено не было. Обнаруженные отличия могут быть вызваны тем, что генетический обмен между этими группами долгое время был затруднен, сначала из-за географической изоляции (тюрки являются коренным населением Урала, тогда как славяне начали активно заселять эту территорию только в XVII веке), а затем в виду культурных различий (например, религиозного характера).

Исходя из первоначальной гипотезы о том, что полиморфные варианты генов репарации ДНК, контроля клеточного цикла могут оказывать влияние на чувствительность клеток к радиационному воздействию, нами была проанализирована связь исследуемых полиморфизмов с частотой хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и уровнем апоптоза в лимфоцитах крови облученных лиц, проживавших в прибрежных селах р. Теча.

Для ряда полиморфизмов была выявлена связь на уровне тенденции. Например, у гомозигот OGG1 rs1052133 Cys/Cys уровень нестабильных хромосомных обменов был ниже, чем у гетерозигот и гомозигот по аллелю Ser ($P = 0,096$). Еще более выраженное различие (0,082) было между группами PARP1 rs1136410 Val/Val и Val/Ala + Ala/Ala, у носителей минорного аллеля Ala уровень обменов был выше. В случае с полиморфизмом TP53 rs1042522, среднее количество aberrаций было больше у гомозигот по мажорному аллелю Arg, нежели у носителей минорного аллеля ($P = 0,099$). А в группе гомозигот XRCC1 rs25487 Gln/Gln количество клеток с TCR-мутациями было выше, чем у

носителей других генотипов по данному гену ($P = 0,064$). Однако значимая связь была обнаружена только для полиморфизма PARP1 rs1136410 с активностью спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови. В группе гомозигот Ala/Ala средний уровень апоптоза была достоверно ниже ($P = 0,041$), чем у носителей аллеля Val.

Однонуклеотидный полиморфизм rs1136410 приводит к аминокислотной замене валина на аланин в 762 кодоне белка PARP1, а так как этот фермент является одним из ключевых звеньев систем репарации ДНК [Isabelle M. et al. 2010], возможно, замена в его аминокислотной последовательности приводит к повышению активности данного фермента, что, в свою очередь, приводит к более качественной репарации повреждений ДНК и, как следствие, к снижению частоты спонтанного апоптоза в лимфоцитах.

Нужно понимать, что итоговый результат апоптоза зависит от множества факторов внутренней и внешней природы. Люди из обследованной группы принадлежат к различным этническим группам, подвергались хроническому воздействию ионизирующего излучения в различных дозах, а также различаются по возрасту, табакокурению и злоупотреблению алкогольными напитками. Все это, так или иначе, могло повлиять на частоту апоптоза.

Для того, чтобы прояснить этот момент, мы сопоставили группы носителей аллеля PARP1 rs1136410 Val и всех остальных по указанным выше факторам. Однако выяснилось, что группы совершенно не отличались по этническому составу ($P = 0,54$), а также количеству курящих табак ($P = 0,83$) и употребляющих алкоголь ($P = 0,33$). Более того, и по таким показателям, как накопленная доза на ККМ и возраст, исследуемые группы оказались сопоставимы ($P = 0,81$ и $P = 0,53$ соответственно). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что генетический полиморфизм PARP1 rs1136410 является независимым фактором изменения активности спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови в отдаленные сроки после облучения, в то время как этническая принадлежность, накопленная доза на

красный костный мозг, употребление алкоголя и табакокурение не обнаруживают связи с данным показателем.

Отдельно нужно упомянуть, что процессы обнаружения повреждений и репарации ДНК плотно и неразрывно связаны с системами контроля клеточного цикла и апоптоза [Brown E. et al. 2003, Miyashita T. et al. 1994, Morgan D. 2007, Rass E. et al. 2009, Shell S. et al. 2009, Volker M. et al. 2001]. В этой связи важно было изучить совместное влияние полиморфизмов генов этих систем на изучаемые эффекты, так как несущественные или малозначимые сами по себе отклонения в активности отдельных ферментов-звеньев этих цепей могут накладываться и каскадно усиливать друг друга, приводя к серьезным изменениям работы всей системы в целом, что на фоне радиационно-индуцированной нестабильности генома может приводить как к усилению, так и компенсации наблюдаемых отдаленных эффектов хронического облучения.

Результаты логистического регрессионного анализа подтвердили это предположение. Так, например, при совместном носительстве аллелей OGG1 rs1052133 Cys, XRCC1 rs25487 Gln, PARP1 rs1136410 Val и TP53 rs1042522 Arg достоверно повышен риск высокого уровня хромосомных обменов по сравнению с самым распространенным вариантом Ser/Gln/Val/Arg ($P < 0,01$). Для носителей совокупности аллелей OGG1 Ser / XRCC1 Arg / PARP1 Val / TP53 Arg шанс TCR-мутаций был значимо ниже по сравнению с наиболее распространенным вариантом ($P = 0,03$). А редкое сочетание OGG1 Cys / XRCC1 Arg / PARP1 Ala / TP53 Arg значительно повышает шанс высокого уровня апоптоза в лимфоцитах крови по сравнению с самым частым Ser/Arg/Val/Arg ($P < 0,01$). В тоже время по отдельности ни для одного из указанных аллелей подобных закономерностей выявлено не было. Нужно отметить, что оба сочетания, для которых были обнаружены повышенные шансы высокого уровня хромосомных аберраций и апоптоза, содержали аллели OGG1 rs1052133 Cys и TP53 rs1042522 Arg. Возможно, взаимодействие белковых продуктов именно этих вариантов генов приводит к значимому

снижению эффективности работы систем поддержания целостности генома, что отражается на регистрируемых показателях.

Выводы

1) Не выявлено достоверной связи полиморфизмов генов систем репарации ДНК (OGG1 rs1052133, APEX rs1130409, ERRC2 rs13181, XPC rs2228001, XRCC1 rs1799782, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410, NBS1 rs13312840, XRCC4 rs2075685, XRCC3 rs861539), контроля клеточного цикла (ATM rs664677, TP53 rs1042522, MDM2 rs2279744, CDKN1A rs1801270) и апоптоза (BCL2 rs2279115, BAX rs4645878) с частотой нестабильных хромосомных aberrаций и TCR-мутаций в отдаленные сроки у жителей прибрежных сел реки Теча, подвергшихся хроническому облучению в диапазоне доз на красный костный мозг от 0,002 до 4,46 Гр (средняя $0,95 \pm 0,04$ Гр).

2) Активность спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови у носителей аллеля PARP1 rs1136410 Val значимо выше ($P = 0,041$), чем у гомозигот PARP1 rs1136410 Ala/Ala, при том, что эти группы являются сопоставимыми по возрасту, дозе облучения ККМ, табакокурению и употреблению алкоголя.

3) Не обнаружено зависимости частоты хромосомных aberrаций, TCR-мутаций и спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови носителей различных аллельных вариантов полиморфизмов OGG1 rs1052133, XRCC1 rs25487, PARP1 rs1136410 и TP53 rs1042522 от дозы облучения красного костного мозга.

4) Облученные носители совокупностей аллелей OGG1 rs1052133 Cys / XRCC1 rs25487 Gln / PARP1 rs1136410 Val / TP53 rs1042522 Arg в отдаленные сроки имеют повышенный уровень хромосомных обменов ($P < 0,01$), OGG1 Ser / XRCC1 Arg / PARP1 Val / TP53 Arg - TCR-мутаций ($P = 0,03$), OGG1 Cys / XRCC1 Arg / PARP1 Ala / TP53 Arg, высокий уровень апоптоза в лимфоцитах периферической крови ($P < 0,01$) в сравнении с носителями наиболее распространенных аллельных сочетаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча // Челябинск. - 2012.
2. Блинова А.В., Веремеева Г.А., Аклеев А.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови и мутации в гене Т-клеточного рецептора у лиц перенесших хронической радиационное воздействие // Вопросы радиационной безопасности. – 2011. - №4. – С. 38-44.
3. Газиев А.И. Повреждение днк в клетках под действием ионизирующей радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1999. - № 6. - С.663-666
4. Дружинин В. Г., А. Н. Волков, А. Н. Глушков. Роль полиморфизма генов репарации в оценке чувствительности генома человека к воздействию сверхнормативных концентраций радона // Гигиена и санитария. - 2001. - №5. - С. 26-30.
5. Калев О.Ф., Волкова Э.Г. Протокол. Принципы построения программы, мониторинг здоровья, методы оценки // Челябинск. - 1996.
6. Квачева Ю.Е. Морфологические типы радиационно-индуцированной гибели клеток кроветворной ткани, ее биологическая суть и значимость на различных этапах развития острого радиационного поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42. – №3. – С. 287-292.
7. Костюченко В.А Эволюция санитарной зоны: «Маяк» вчера и сегодня // ИНФОР. – 2000. – №3. – С. 5-57.
8. Кузнецова И.А., А.И. Дмитриева, С.С. Ракитин. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК XRCC1 C194T и XPD A751C при раке легкого // Сибирский онкологический журнал . — 2011 . — N Прил. N1 . — С. 65-66 . — ISSN 1814-4861.
9. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцированная нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001. -

Т.41.- №3. -С.272–289.

10. Маркина Т.Н., Веремеева Г.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Блок клеточного цикла и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови (ЛПК), частота TCR-мутаций в отдаленные сроки у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Вопросы радиационной безопасности. – 2011. – №1. – С. 41-49.

11. Минина В.И. Генетический полиморфизм и хромосомные aberrации, индуцированные радиацией // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С.5-8.

12. Минина В.И., Дружинин В.Г., Лунина. А.А., Ларионов А.В., Волков А.Н., Головина Т.А., Глушков А.Н. Исследование взаимосвязи между полиморфизмом генов репарации ДНК и частотой хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека // Экологическая генетика. - 2011. - № 2. - Том 9. - С.74-79.

13. Площанская О.Г., Веремеева Г.А., Блинова Е.А. Частота мутаций в гене Trp53 и интенсивность апоптоза лимфоцитов периферической крови у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Материалы 1 международной научно-практической конференции постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине. – Москва, 2010. – С.196

14. Сальникова Л.Е. Генетическая детерминация эффектов ионизирующих излучений: цитогенетические и эпидемиологические показатели: дис. ... док. биол. наук- М. - 2011.

15. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS) // Россия. -2009.

16. Труды МКРЗ. Публикация 118 МКРЗ: Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты // Челябинск. - 2012.

17. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и

животных // М.: Высш. шк. - 2004. - 549с.

18. Ağaçhan B. Apurinic/aprimidinic endonuclease (APE1) gene polymorphisms and lung cancer risk in relation to tobacco smoking // Anticancer Res. - 2009. - V29. - №6. - P2417-2420.

19. Akulevich N.M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I., Drozd V.M., Lushnikov E.F., Ivanov V.K., Mitsutake N., Kominami R., Yamashita S. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma // Endocr Relat Cancer. - 2009. - V16. - №2. - P491-503.

20. Alberts B, Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell (5th ed.) // Garland Science. - 2008.

21. Albertson D.G., Collins C., McCormick F., Gray J.W. Chromosome aberrations in solid tumors // Nat Genet. - 2003.- V34. -№4. - P369-376.

22. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, El-Sebaie M, Al-Rajhi N. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes //Radiat Res. - 2010. - V173. -№4. - P505-511.

23. Applebaum KM, Karagas MR, Hunter DJ, Catalano PJ, Byler SH, Morris S, Nelson HH. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire // Environ Health Perspect. - 2007. - V115(8). - P1231-1236.

24. Aravind L, Koonin EV. Prokaryotic homologs of the eukaryotic DNA-end-binding protein Ku, novel domains in the Ku protein and prediction of a prokaryotic double-strand break repair system // Genome Res.- 2001. - V11(8). - P1365-1374.

25. Arizono K, Osada Y, Kuroda Y. DNA repair gene hOGG1 codon 326 and XRCC1 codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population // Jpn J Clin Oncol.- 2008. - V38(3). -P186-191.

26. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC,

Jessup JM, vanTuinen P, Ledbetter DH, Barker DF, Nakamura Y, White R, Vogelstein B. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas // *Science*. - 1989. - V244(4901). - P217-221.

27. Bau DT, Yang MD, Tsou YA, Lin SS, Wu CN, Hsieh HH, Wang RF, Tsai CW, Chang WS, Hsieh HM, Sun SS, Tsai RY. Colorectal cancer and genetic polymorphism of DNA double-strand break repair gene XRCC4 in Taiwan // *Anticancer Res*. - 2010. - V30(7). - P2727-2730.

28. Beard WA, Prasad R, Wilson SH. Activities and mechanism of DNA polymerase beta // *Methods Enzymol*. - 2006. - V408. - P91-107.

29. Bhatti P, Struewing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus-Pereira LH, Pineda MA, Simon SL, Weinstock RM, Rosenstein M, Stovall M, Preston DL, Linet MS, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists // *Int J Cancer*. - 2008. - V122(1). - P177-82.

30. Boffetta P1, van der Hel O, Norppa H, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Lazutka J, Cebulska-Wasilewska A, Puskailerova D, Znaor A, Kelecsenyi Z, Kurtinaitis J, Rachtan J, Forni A, Vermeulen R, Bonassi S. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe // *Am J Epidemiol*. - 2007. - V165(1). - P36-43.

31. Brown EJ, Baltimore D. Essential and dispensable roles of ATR in cell cycle arrest and genome maintenance // *Genes Dev*. - 2003. - V17(5). - P615-628.

32. Buch SC, Diergaarde B, Nukui T, Day RS, Siegfried JM, Romkes M, Weissfeld JL. Genetic variability in DNA repair and cell cycle control pathway genes and risk of smoking-related lung cancer // *Mol Carcinog*. - 2012. - V51 Suppl 1:E11-20.

33. Burri RJ et al. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer // *Radiat Res*. - 2008. - V170(1). - P49-59.

34. Canbay E et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population // *Curr Med Res Opin.* - 2011. - V27(7). - P1295-1302.
35. Canman CE. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53 // *Science.* - 1998. - V281(5383). - P1677-1679.
36. Cao Q et al. Genetic polymorphisms in APE1 are associated with renal cell carcinoma risk in a Chinese population // *Mol Carcinog.* - 2011. - V50(11). - P863-870.
37. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Schmezer P, Popanda O. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer // *Br J Cancer.* - 2009. - V100(10). - P1680-1686.
38. Cheng H, Ma B, Jiang R, Wang W, Guo H, Shen N, Li D, Zhao Q, Wang R, Yi P, Zhao Y, Liu Z, Huang T. Individual and combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro on breast cancer risk: an updated meta-analysis // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(9). - P9265-9274.
39. Cho S, Kim MJ, Choi YY, Yoo SS, Lee WK, Lee EJ, Jang EJ, Bae EY, Jin G, Jeon HS, Lee SY, Cha SI, Park TI, Kim CH, Park JY. Associations between polymorphisms in DNA repair genes and TP53 mutations in non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* - 2011. - V73(1). - P25-31.
40. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene // *Am J Hum Genet.* - 2004. - V75(6). - P1131-1135.
41. Dalerba P., Cho R. W., Clarke M. F. Cancer stem cells: models and concepts // *Annu. Rev. Med.* - 2007. - V58. - P267–284
42. Debniak T, Scott RJ, Górski B, Cybulski C, van de Wetering T, Serrano-Fernandez P, Huzarski T, Byrski T, Nagay L, Debniak B, Kowalska E, Jakubowska A, Gronwald J, Wokolorczyk D, Maleszka R, Kładny J, Lubinski J. Common variants of DNA repair genes and malignant melanoma // *Eur J*

Cancer. - 2008. - V44(1). - P110-114.

43. Degteva M.O., Vorobiova M.I., Kozheurov V.P. et al. Dose reconstruction system for the exposed population living along the Techa River // Health Phys. – 2000. – Vol. 78. –P. 542-554

44. Dong J, Hu Z, Shu Y, Pan S, Chen W, Wang Y, Hu L, Jiang Y, Dai J, Ma H, Jin G, Shen H. Potentially functional polymorphisms in DNA repair genes and non-small-cell lung cancer survival: a pathway-based analysis // Mol Carcinog. - 2012. - V51(7). - P546-552.

45. Duldulao MP, Lee W, Nelson RA, Ho J, Le M, Chen Z, Li W, Kim J, Garcia-Aguilar J. Gene polymorphisms predict toxicity to neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer // Cancer. - 2013. - V119(5). - P1106-1112.

46. Fachal L, Gómez-Caamaño A, Peleteiro P, Carballo A, Calvo-Crespo P, Sánchez-García M, Lobato-Busto R, Carracedo A, Vega A. Association of a XRCC3 polymorphism and rectum mean dose with the risk of acute radio-induced gastrointestinal toxicity in prostate cancer patients // Radiother Oncol. - 2012. - V105(3). - P321-328.

47. Figueroa JD, Malats N, Real FX, Silverman D, Kogevinas M, Chanock S, Welch R, Dosemeci M, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Castaño-Vinyals G, Rothman N, García-Closas M. Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk // Hum Genet. - 2007. - V121(2). - P233-242.

48. Figueroa JD, Malats N, Rothman N, Real FX, Silverman D, Kogevinas M, Chanock S, Yeager M, Welch R, Dosemeci M, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Castaño-Vinyals G, García-Closas M. Evaluation of genetic variation in the double-strand break repair pathway and bladder cancer risk // Carcinogenesis. - 2007. - V28(8). - 1788-1793.

49. Friedl AA, Kiechle M, Fellerhoff B, Eckardt-Schupp F. Radiation-induced chromosome aberrations in *Saccharomyces cerevisiae*: influence of DNA repair pathways // Genetics. - 1998. - V148(3). - P975-88.

50. Fromme JC, Banerjee A, Verdine GL. DNA glycosylase recognition and catalysis // *Curr Opin Struct Biol.* - 2004. - V14(1). - P43-49.
51. Gangwar R, Ahirwar D, Mandhani A, Mittal RD. Do DNA repair genes OGG1, XRCC3 and XRCC7 have an impact on susceptibility to bladder cancer in the North Indian population? // *Mutat Res.* - 2009. - V680(1-2).
52. Gsur A, Bernhart K, Baierl A, Feik E, Führlinger G, Hofer P, Leeb G, Mach K, Micksche M. No association of XRCC1 polymorphisms Arg194Trp and Arg399Gln with colorectal cancer risk // *Cancer Epidemiol.* - 2011. - V35(5). - P38-41.
53. He W, Long J, Xian L, Pang F, Su L, Wei S, Wei B, Hu Y. MDM2 SNP309 polymorphism is associated with lung cancer risk in women: A meta-analysis using METAGEN // *Exp Ther Med.* - 2012. - V4(4). - P569-576.
54. Helleday, T; Lo, J; Van Gent, DC; Engelward, BP. DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment // *DNA Repair.* - 2007. - V6 (7). - P923–935.
55. Healey CS, Dunning AM, Teare MD, Chase D, Parker L, Burn J, Chang-Claude J, Mannermaa A, Kataja V, Huntsman DG, Pharoah PD, Luben RN, Easton DF, Ponder BA. A common variant in BRCA2 is associated with both breast cancer risk and prenatal viability // *Nat Genet.* - 2000. - V26(3). - P362-364.
56. Hill DA, Wang SS, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK, Hartge P, Wacholder S, Yeager M, Chanock SJ, Rothman N. Risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in relation to germline variation in DNA repair and related genes // *Blood.* - 2006. - V108(9). - P3161-3167.
57. Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Suehiro Y, Shahryari V, Ahmad AE, Tabatabai ZL, Igawa M, Dahiya R. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy // *J Urol.* - 2009. - V181(4). - P1907-1912.
58. Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kikuno N, Suehiro Y,

Tabatabai ZL, Ishii N, Dahiya R. The bcl2 -938CC genotype has poor prognosis and lower survival in renal cancer // J Urol. - 2009. - V182(2). - P721-727.

59. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers // Science. - 1991. - V253(5015). - P49-53.

60. Hsu NY, Wang HC, Wang CH, Chang CL, Chiu CF, Lee HZ, Tsai CW, Bau DT. Lung cancer susceptibility and genetic polymorphism of DNA repair gene XRCC4 in Taiwan // Cancer Biomark. - 2009. - V5(4). - P159-165.

61. Hung RJ, Baragatti M, Thomas D, McKay J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Chabrier A, Moullan N, Canzian F, Hall J, Boffetta P, Brennan P. Inherited predisposition of lung cancer: a hierarchical modeling approach to DNA repair and cell cycle control pathways // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2007. - V16(12). - P2736-2744.

62. Huang WY, Gao YT, Rashid A, Sakoda LC, Deng J, Shen MC, Wang BS, Han TQ, Zhang BH, Chen BE, Rosenberg PS, Chanock SJ, Hsing AW. Selected base excision repair gene polymorphisms and susceptibility to biliary tract cancer and biliary stones: a population-based case-control study in China // Carcinogenesis. - 2008. - V29(1). - 100-5.

63. Huang X, Halicka HD, Darzynkiewicz Z. Detection of histone H2AX phosphorylation on Ser-139 as an indicator of DNA damage (DNA double-strand breaks) // Curr Protoc Cytom. - 2004. - V7(27).

64. ICRP. Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional Procedures // Ann. ICRP. - 2000. - V30 (2). - P7-67.

65. Isabelle M, Moreel X, Gagné JP, Rouleau M, Ethier C, Gagné P, Hendzel MJ, Poirier GG.. Investigation of PARP-1, PARP-2, and PARG interactomes by affinity-purification mass spectrometry // Proteome Sci. - 2010. - V8. - P22.

66. Jiang DK, Wang WZ, Ren WH, Yao L, Peng B, Yu L. TP53

Arg72Pro polymorphism and skin cancer risk: a meta-analysis // *J Invest Dermatol.* - 2011. - V131(1). - P220-228.

67. Jiang L, Liang J, Jiang M, Yu X, Zheng J, Liu H, Wu D, Zhou Y. Functional polymorphisms in the NBS1 gene and acute lymphoblastic leukemia susceptibility in a Chinese population // *Eur J Haematol.* - 2011. - V86(3). - P199-205.

68. Jiao J, Zheng T, Lan Q, Chen Y, Deng Q, Bi X, Kim C, Holford T, Leaderer B, Boyle P, Ba Y, Xia Z, Chanock SJ, Rothman N, Zhang Y. Occupational solvent exposure, genetic variation of DNA repair genes, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma // *Eur J Cancer Prev.* - 2012. - V21(6). - P580-584.

69. Jiao X, Huang J, Wu S, Lv M, Hu Y, Jianfu, Su X, Luo C, Ce B. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and susceptibility to gallbladder cancer in a Chinese population // *Int J Cancer.* - 2007. - V121(3). - P501-505.

70. Johnson N, Fletcher O, Palles C, Rudd M, Webb E, Sellick G, dos Santos Silva I, McCormack V, Gibson L, Fraser A, Leonard A, Gilham C, Tavtigian SV, Ashworth A, Houlston R, Peto J. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility // *Hum Mol Genet.* - 2007. - V16(9). - P1051-1057.

71. Jorgensen TJ, Helzlsouer KJ, Clipp SC, Bolton JH, Crum RM, Visvanathan K. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2009. - V18(1). - P346-350.

72. Kang SY, Lee KG, Lee W, Shim JY, Ji SI, Chung KW, Chung YK, Kim NK. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 associated with basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin in a Korean population // *Cancer Sci.* - 2007. - V98(5). - P716-720.

73. Kim J, Pyun JA, Cho SW, Lee K, Kwack K. Lymph node metastasis of gastric cancer is associated with the interaction between poly (ADP-ribose) polymerase 1 and matrix metalloproteinase 2 // *DNA Cell Biol.* -

2011. - V30(12). - P1011-1017.

74. Kim DH, Xu W, Ma C, Liu X, Siminovitch K, Messner HA, Lipton JH. Genetic variants in the candidate genes of the apoptosis pathway and susceptibility to chronic myeloid leukemia // *Blood*. - 2009. - V113(11). - P2517-2525.

75. Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J, Syrjäkoski K, Eerola H, Easton D, Bartkova J, Lukas J, Heikkilä P, Aittomäki K, Holli K, Blomqvist C, Kallioniemi OP, Bartek J, Nevanlinna H. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk // *Int J Cancer*. - 2004. - V111(4). - P543-547.

76. Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y. Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population // *J Thorac Oncol*. - 2012. - V7(6). - P954-962.

77. Kiyohara C, Yoshimasu K. Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: a meta-analysis // *Int J Med Sci*. - 2007. - V4(2). - P59-71.

78. 88. Krestinina LY1, Preston DL, Ostroumova EV, Degteva MO, Ron E, Vyushkova OV, Startsev NV, Kossenko MM, Akleyev AV. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort // *Radiat Res*. - 2005. - V164(5). - P602-611.

79. Krupa R, Sliwinski T, Wisniewska-Jarosinska M, Chojnacki J, Wasylecka M, Dziki L, Morawiec J, Blasiak J. Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer--a case control study // *Mol Biol Rep*. - 2011. - V38(4). - P2849-2854.

80. Landi S, Gemignani F, Canzian F, Gaborieau V, Barale R, Landi D, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Gioia-Patricola L, Hall J, Boffetta P, Hung RJ, Brennan P. DNA repair and cell cycle control genes and the risk

of young-onset lung cancer // *Cancer Res.* - 2006. - V66(22). - P11062-11069.

81. Le May N, Egly JM, Coin F. True lies: the double life of the nucleotide excision repair factors in transcription and DNA repair // *J Nucleic Acids.* - 2010. - 616342.

82. Lee TI, Young RA. Transcription of eukaryotic protein-coding genes // *Annu Rev Genet.* - 2000. - V34. - P77-137.

83. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene // *Nature.* - 1991. - V351(6326). - P453-456.

84. Li Y, Marion MJ, Zipprich J, Santella RM, Freyer G, Brandt-Rauf PW. Gene-environment interactions between DNA repair polymorphisms and exposure to the carcinogen vinyl chloride // *Biomarkers.* - 2009. - V14(3). - P148-155.

85. Lin J, Pu X, Wang W, Matin S, Tannir NM, Wood CG, Wu X. Case-control analysis of nucleotide excision repair pathway and the risk of renal cell carcinoma // *Carcinogenesis.* - 2008. - V29(11). - P2112-2119.

86. Liu F, Li B, Wei Y, Chen X, Ma Y, Yan L, Wen T. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white people: evidence from a meta-analysis involving 78,074 subjects // *Mutagenesis.* - 2011. - V26(4). - P513-521.

87. Liu N, Schild D, Thelen MP, Thompson LH. Involvement of Rad51C in two distinct protein complexes of Rad51 paralogs in human cells // *Nucleic Acids Res.* - 2002. - V30(4). - P1009-1015.

88. Liu Y, Zhang H, Zhou K, Chen L, Xu Z, Zhong Y, Liu H, Li R, Shugart YY, Wei Q, Jin L, Huang F, Lu D, Zhou L. Tagging SNPs in non-homologous end-joining pathway genes and risk of glioma // *Carcinogenesis.* - 2007. - V28(9). - P1906-1913.

89. Lobo I. Chromosome abnormalities and cancer cytogenetics // *Nature Education.* - 2008. - V1(1). - P68.

90. Loizidou MA, Michael T, Neuhausen SL, Newbold RF, Marcou Y, Kakouri E, Daniel M, Papadopoulos P, Malas S, Kyriacou K, Hadjisavvas A.

Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, XRCC2 and XRCC3 and risk of breast cancer in Cyprus // *Breast Cancer Res Treat.*- 2008. - V112(3). - P575-579.

91. Loizidou MA, Michael T, Neuhausen SL, Newbold RF, Marcou Y, Kakouri E, Daniel M, Papadopoulos P, Malas S, Hadjisavvas A, Kyriacou K. DNA-repair genetic polymorphisms and risk of breast cancer in Cyprus // *Breast Cancer Res Treat.* - 2009. - V115(3). - P623-627.

92. Lu M, Lu J, Yang X, Yang M, Tan H, Yun B, Shi L. Association between the NBS1 E185Q polymorphism and cancer risk: a meta-analysis // *BMC Cancer.* - 2009. - 9. - P124.

93. Lupo PJ, Lee LJ, Okcu MF, Bondy ML, Scheurer ME. An exploratory case-only analysis of gene-hazardous air pollutant interactions and the risk of childhood medulloblastoma // *Pediatr Blood Cancer.* - 2012. - V59(4). - P605-610.

94. Ma HB, Huang T, Han F, Chen WY. Association between MDM2 promoter SNP309 T/G polymorphism and liver cancer risk - a meta-analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* - 2012. - V13(6). - P2841-2846.

95. Ma Y, Bian J, Cao H. MDM2 SNP309 rs2279744 polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis // *PLoS One.* - 2013. - V8(2). - e56918.

96. Mao C, Chung VC, He BF, Luo RC, Tang JL. Association between ATM 5557G>A polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(2). - P1113-1118.

97. Margulis V, Lin J, Yang H, Wang W, Wood CG, Wu X. Genetic susceptibility to renal cell carcinoma: the role of DNA double-strand break repair pathway // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2008. - V17(9). - P2366-2373.

98. Masago K, Togashi Y, Fujita S, Nagai H, Sakamori Y, Okuda C, Kim YH, Mishima M. Effect of the BCL2 gene polymorphism on survival in advanced-stage non-small cell lung cancer patients who received chemotherapy // *Oncology.*- 2013. - V84(4). - P214-218.

99. McWilliams RR, Bamlet WR, Cunningham JM, Goode EL, de Andrade M, Boardman LA, Petersen GM. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk // *Cancer Res.* - 2008. - V68(12). - P4928-4935.
100. Mechanic LE, Marrogi AJ, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Enewold L, Zheng YL, Chanock S, Shields PG, Harris CC. Polymorphisms in XPD and TP53 and mutation in human lung cancer // *Carcinogenesis.* - 2005. - V26(3). - P597-604.
101. Milacic S. Chromosomal aberrations after exposure to low doses of ionizing radiation // *J BUON.* - 2009. - V14(4). - P641-646.
102. Mimitou EP, Symington LS. Nucleases and helicases take center stage in homologous recombination // *Trends Biochem Sci.* - 2009. - V34(5). - 264-72.
103. Mitra AK, Singh N, Singh A, Garg VK, Agarwal A, Sharma M, Chaturvedi R, Rath SK. Association of polymorphisms in base excision repair genes with the risk of breast cancer: a case-control study in North Indian women // *Oncol Res.* - 2008. - V17(3). - P127-135.
104. Mitra AK, Singh N, Garg VK, Chaturvedi R, Sharma M, Rath SK. Statistically significant association of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs13181 (ERCC2) with predisposition to Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck (SCCHN) and Breast cancer in the north Indian population // *J Exp Clin Cancer Res.* - 2009. - V28. - P104.
105. Mittal RD, Gangwar R, Mandal RK, Srivastava P, Ahirwar DK. Gene variants of XRCC4 and XRCC3 and their association with risk for urothelial bladder cancer // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(2). - P1667-1675.
106. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, Hoffman B, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo // *Oncogene.* - 1994. - V9(6). - P1799-1805.

107. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis // *Carcinogenesis*. - 2009. - V30(10). - P1735-1743.
108. Mol CD, Izumi T, Mitra S, Tainer JA. DNA-bound structures and mutants reveal abasic DNA binding by APE1 and DNA repair coordination // *Nature*. - 2000. - V403(6768). - P451-456.
109. Moon JH, Sohn SK, Lee MH, Jang JH, Kim K, Jung CW, Kim DH. BCL2 gene polymorphism could predict the treatment outcomes in acute myeloid leukemia patients // *Leuk Res*. - 2010. - V34(2). - P166-172.
110. Morgan D. *The Cell Cycle: Principles of Control* // London: New Science Press. - 2007.- P96-98, P34-35.
111. Nelson HH, Kelsey KT, Mott LA, Karagas MR. The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction // *Cancer Res*. - 2002. - V62(1). - P152-155.
112. Nowell, P., Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // *Science*. - 1960. - V132. - P1497.
113. Okazaki T, Jiao L, Chang P, Evans DB, Abbruzzese JL, Li D. Single-nucleotide polymorphisms of DNA damage response genes are associated with overall survival in patients with pancreatic cancer // *Clin Cancer Res*. - 2008. - V14(7). - P2042-2048.
114. Ott K, Rachakonda PS, Panzram B, Keller G, Lordick F, Becker K, Langer R, Buechler M, Hemminki K, Kumar R. DNA repair gene and MTHFR gene polymorphisms as prognostic markers in locally advanced adenocarcinoma of the esophagus or stomach treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy // *Ann Surg Oncol*. - 2011. - V18(9). - P2688-2698.
115. Pan J, Lin J, Izzo JG, Liu Y, Xing J, Huang M, Ajani JA, Wu X. Genetic susceptibility to esophageal cancer: the role of the nucleotide excision repair pathway // *Carcinogenesis*. - 2009. - V30(5). - P785-792.
116. Parada L.F. , Land H. , Weinberg R.A. Cooperatin between gene

encoding p53 tumor antigen and ras in cellular transformation. // Nature. - 1984. - V31. - P649-651.

117. Qian B, Zhang H, Zhang L, Zhou X, Yu H, Chen K. Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk // Lung Cancer. - 2011. - V73(2). - P138-46.

118. Qiu L, Wang Z, Shi X, Wang Z. Associations between XPC polymorphisms and risk of cancers: A meta-analysis // Eur J Cancer. - 2008. - V44(15). - P2241-2253.

119. Qiu LX, Zhang J, Zhu XD, Zheng CL, Sun S, Wang ZH, Zhao XM, Wang JL, Wang LP, Yu H, Xue K, Hu XC. The p21 Ser31Arg polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 51,236 subjects // Breast Cancer Res Treat. - 2010. - V124(2). - P475-479.

120. Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, Rosenstein M, Stovall M, Alexander BH, Preston DL, Sigurdson AJ. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists // Int J Cancer. - 2008. - V123(11). - P2713-2716.

121. Rajaraman P, Hutchinson A, Wichner S, Black PM, Fine HA, Loeffler JS, Selker RG, Shapiro WR, Rothman N, Linet MS, Inskip PD. DNA repair gene polymorphisms and risk of adult meningioma, glioma, and acoustic neuroma // Neuro Oncol.- 2010. - V12(1). - P37-48.

122. El-Zein R, Monroy CM, Etzel CJ, Cortes AC, Xing Y, Collier AL, Strom SS. Genetic polymorphisms in DNA repair genes as modulators of Hodgkin disease risk // Cancer. - 2009. - V115(8). - P1651–1659.

123. Rass E, Grabarz A, Plo I, Gautier J, Bertrand P, Lopez BS. Role of Mre11 in chromosomal nonhomologous end joining in mammalian cells // Nat Struct Mol Biol. - 2009. - V16(8). - P819-824.

124. Rice PA. Holding damaged DNA together // Nat Struct Biol. - 1999. - V6(9). - P805-806.

125. Roberts MR , Shields PG, Ambrosone CB, Nie J, Marian C,

Krishnan SS, Goerlitz DS, Modali R, Seddon M, Lehman T, Amend KL, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL. Single-nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and association with breast cancer risk in the web study // *Carcinogenesis*. - 2011. - V32(8). - P1223-1230.

126. Rouissi K, Bahria IB, Bougatef K, Marrakchi R, Stambouli N, Hamdi K, Cherif M, Ben Slama MR, Sfaxi M, Othman FB, Chebil M, Elgaaied AB, Ouerhani S. The effect of tobacco, XPC, ERCC2 and ERCC5 genetic variants in bladder cancer development // *BMC Cancer*. - 2011. - V11. - P101.

127. Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform // *Cold Spring Harb Protoc*. - 2006

128. Saxena A, Moshynska O, Sankaran K, Viswanathan S, Sheridan DP. Association of a novel single nucleotide polymorphism, G(-248)A, in the 5'-UTR of BAX gene in chronic lymphocytic leukemia with disease progression and treatment resistance // *Cancer Lett*. - 2002. - V187(1-2). - P199-205.

129. Sehl ME, Langer LR, Papp JC, Kwan L, Seldon JL, Arellano G, Reiss J, Reed EF, Dandekar S, Korin Y, Sinsheimer JS, Zhang ZF, Ganz PA. Associations between single nucleotide polymorphisms in double-stranded DNA repair pathway genes and familial breast cancer // *Clin Cancer Res*. - 2009. - V15(6). - P2192-2203.

130. Sigurdson AJ, Land CE, Bhatti P, Pineda M, Brenner A, Carr Z, Gusev BI, Zhumadilov Z, Simon SL, Bouville A, Rutter JL, Ron E, Struewing JP.. Thyroid nodules, polymorphic variants in DNA repair and RET-related genes, and interaction with ionizing radiation exposure from nuclear tests in Kazakhstan // *Radiat Res*. - 2009. - V171(1). - P77-88.

131. Silva J, Teixeira AL, Lobo F, Maurício J, Medeiros R. DNA repair system and prostate cancer progression: the role of NBS1 polymorphism (rs1805794) // *DNA Cell Biol*. - 2012. - V31(7). - P1182-1186.

132. Silva SN, Tomar M, Paulo C, Gomes BC, Azevedo AP, Teixeira V, Pina JE, Rueff J, Gaspar JF. Breast cancer risk and common single

nucleotide polymorphisms in homologous recombination DNA repair pathway genes XRCC2, XRCC3, NBS1 and RAD51 // *Cancer Epidemiol.* - 2010. - V34(1). - P85-92.

133. Shell SM, Shkriabai N, Kvaratskhelia M, Brosey C, Serrano MA, Chazin WJ, Musich PR, Zou Y. Checkpoint kinase ATR promotes nucleotide excision repair of UV-induced DNA damage via physical interaction with xeroderma pigmentosum group A // *J Biol Chem.* - 2009. - V284(36). - P24213-24222.

134. Shen L, Yin ZH, Wan Y, Zhang Y, Li K, Zhou BS. Association between ATM polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(5). - P5719-5725.

135. Shen SQ, Jiang DK, Liu GY, Chen F, Yu L. Meta-analysis shows significant association of the TP53 Arg72Pro with ovarian cancer risk // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(4). - P4683-4690.

136. Shi JY, Ren ZH, Jiao B, Xiao R, Yun HY, Chen B, Zhao WL, Zhu Q, Chen Z, Chen SJ. Genetic variations of DNA repair genes and their prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia // *Int J Cancer.* - 2011. - V128(1). - P233-238.

137. Shi M, Huang R, Pei C, Jia X, Jiang C, Ren H. TP53 codon 72 polymorphism and glioma risk: A meta-analysis // *Oncol Lett.* - 2012. - V3(3). -P599-606.

138. Shi TY, He J, Qiu LX, Zhu ML, Wang MY, Zhou XY, Han J, Yu H, Zang RY, Wei Q. Association between XPF polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis // *PLoS One.* - 2012. - V7(7). - e38606.

139. Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice // *Cell Res.* - 2008. - V18(1). - P134-147.

140. Smith TR, Levine EA, Freimanis RI, Akman SA, Allen GO, Hoang KN, Liu-Mares W, Hu JJ. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk // *Carcinogenesis.* - 2008. -

V29(11). - P2132-2138.

141. Srivastava K, Srivastava A, Sharma KL, Mittal B. Candidate gene studies in gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Mutat Res.* - 2011. - V728(1-2). - P67-79.

142. Srivastava K, Srivastava A, Kumar A, Mittal B. Gallbladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair, apoptotic and inflammatory pathway genes // *PLoS One.* - 2011. - V6(1). - e16449.

143. Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Polymorphisms in ERCC2, MSH2, and OGG1 DNA repair genes and gallbladder cancer risk in a population of Northern India // *Cancer.* - 2010. - V116(13). - P3160-3169.

144. Starczynski J, Pepper C, Pratt G, Hooper L, Thomas A, Milligan D, Bentley P, Fegan C. Common polymorphism G(-248)A in the promoter region of the bax gene results in significantly shorter survival in patients with chronic lymphocytic leukemia once treatment is initiated // *J Clin Oncol.* - 2005. - V23(7). - P1514-1521.

145. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan JM, Matullo G, Fletcher T, Benhamou S, Taylor JA, Placidi D, Zhang ZF, Steineck G, Rothman N, Kogevinas M, Silverman D, Malats N, Chanock S, Wu X, Karagas MR, Andrew AS, Nelson HH, Bishop DT, Sak SC, Choudhury A, Barrett JH, Elliot F, Corral R, Joshi AD, Gago-Dominguez M, Cortessis VK, Xiang YB, Gao YT, Vineis P, Sacerdote C, Guarrera S, Polidoro S, Allione A, Gurzau E, Koppova K, Kumar R, Rudnai P, Porru S, Carta A, Campagna M, Arici C, Park SS, Garcia-Closas M; International Consortium of Bladder Cancer. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer // *Cancer Res.* - 2009. - V69(17). - P6857-6864

146. Strom SS, Estey E, Outschoorn UM, Garcia-Manero G. Acute myeloid leukemia outcome: role of nucleotide excision repair polymorphisms in intermediate risk patients // *Leuk Lymphoma.* - 2010. - V51(4). - P598-605.

147. Sung P, Klein H. Mechanism of homologous recombination:

mediators and helicases take on regulatory functions // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2006. - V7(10). - P739-570.

148. Tang W, Zhou X, Nie S, Yang Z, Zhu H, Wu X, Zhao R, Luo Y. Association of p53 Arg72Pro polymorphism with gastric cancer: a meta-analysis // *Biomarkers.* - 2012. - V17(7). - P597-603.

149. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M., Shagina N.B., Shishkina E.A., Krivoschapov V.A., Anspaugh L.R., Napier B.A. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: strontium-90 // *Health Physics.* – 2011. –Vol 101 . –P. 28-47.

150. Tseng RC, Hsieh FJ, Shih CM, Hsu HS, Chen CY, Wang YC. Lung cancer susceptibility and prognosis associated with polymorphisms in the nonhomologous end-joining pathway genes: a multiple genotype-phenotype study // *Cancer.* - 2009. - V115(13). - P2939-2948.

151. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis // United Nations. New York. - 2000. - P1–72.

152. Volker M, Moné MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH. Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo // *Molec. Cell.* - 2001. - V8. - P213-224.

153. Vozilova A.V., Shagina N.B., Degteva M.O., Akleev A.V. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure // *Mutation research.* – 2013. – V.756. - No1-2. – P.115-118.

154. Wang F, He Y, Guo H, Li J, Yang Y, Wu Z, Zheng H, Wu T. Genetic variants of nucleotide excision repair genes are associated with DNA damage in coke oven workers // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2010. - V19(1). - P211-218.

155. Wang JJ, Zheng Y, Sun L, Wang L, Yu PB, Dong JH, Zhang L, Xu J, Shi W, Ren YC. TP53 codon 72 polymorphism and colorectal cancer

susceptibility: a meta-analysis // *Mol Biol Rep.* - 2011. - V38(8). - P4847-4853.

156. Wang HC, Liu CS, Chiu CF, Chiang SY, Wang CH, Wang RF, Lin CC, Tsai RY, Bau DT. Significant association of DNA repair gene Ku80 genotypes with breast cancer susceptibility in Taiwan // *Anticancer Res.* - 2009. - V29(12). - P5251-5254.

157. Weng Y, Lu L, Yuan G, Guo J, Zhang Z, Xie X, Chen G, Zhang J. p53 codon 72 polymorphism and hematological cancer risk: an update meta-analysis // *PLoS One.* - 2012. - V7(9). - e45820

158. Wilson TE, Grawunder U, Lieber MR. Yeast DNA ligase IV mediates non-homologous DNA end joining // *Nature.* - 1997. - V388(6641). - P495-498.

159. Woelfelschneider A, Popanda O, Lilla C, Linseisen J, Mayer C, Celebi O, Debus J, Bartsch H, Chang-Claude J, Schmezer P. A distinct ERCC1 haplotype is associated with mRNA expression levels in prostate cancer patients // *Carcinogenesis.* - 2008. - V29(9). - P1758-1764.

160. Wold MS. Replication protein A: a heterotrimeric, single-stranded DNA-binding protein required for eukaryotic DNA metabolism // *Annu Rev Biochem.* - 1997. - V66. - P61-92.

161. Wu KH, Wang CH, Yang YL, Peng CT, Lin WD, Tsai FJ, Lin DT, Bau DT. Significant association of XRCC4 single nucleotide polymorphisms with childhood leukemia in Taiwan // *Anticancer Res.* - 2010. - V30(2). - P529-533.

162. Xu JL, Hu LM, Huang MD, Zhao W, Yin YM, Hu ZB, Ma HX, Shen HB, Shu YQ. Genetic variants of NBS1 predict clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in Chinese // *Asian Pac J Cancer Prev.* - 2012. - V13(3). - P851-856.

163. Yang J, Gao W, Song NH, Wang W, Zhang JX, Lu P, Hua LX, Gu M. The risks, degree of malignancy and clinical progression of prostate cancer associated with the MDM2 T309G polymorphism: a meta-analysis // *Asian J Androl.* - 2012. - V14(5). - P726-731.

164. Yang L, Li Y, Cheng M, Huang D, Zheng J, Liu B, Ling X, Li Q, Zhang X, Ji W, Zhou Y, Lu J. A functional polymorphism at microRNA-629-binding site in the 3'-untranslated region of NBS1 gene confers an increased risk of lung cancer in Southern and Eastern Chinese population // *Carcinogenesis*. - 2012. - V33(2). - P338-347.
165. Yang Z, Nie S, Zhu H, Wu X, Jia S, Luo Y, Tang W. Association of p53 Arg72Pro polymorphism with bladder cancer: a meta-analysis // *Gene*. - 2013. - V512(2). - P408-413.
166. Yin M, Liao Z, Liu Z, Wang LE, Gomez D, Komaki R, Wei Q. Functional polymorphisms of base excision repair genes XRCC1 and APEX1 predict risk of radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2011. - V81(3). - e67-73.
167. Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, Graziano F, Lenz HJ, Kim HJ, Robert J, Im SA, Wang WS, Etienne-Grimaldi MC, Wei Q. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis // *Clin Cancer Res*. - 2011. - V17(6). - P1632-1640.
168. Yin M, Liao Z, Liu Z, Wang LE, O'Reilly M, Gomez D, Li M, Komaki R, Wei Q. Genetic variants of the nonhomologous end joining gene LIG4 and severe radiation pneumonitis in nonsmall cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy // *Cancer*. - 2012. - V118(2). - P528-535.
169. Yin Z, Zhou B, He Q, Li M, Guan P, Li X, Cui Z, Xue X, Su M, Ma R, Bai W, Xia S, Jiang Y, Xu S, Lv Y, Li X. Association between polymorphisms in DNA repair genes and survival of non-smoking female patients with lung adenocarcinoma // *BMC Cancer*. - 2009. - V9. - P439.
170. Zintzaras E, Kitsios GD. Synopsis and synthesis of candidate-gene association studies in chronic lymphocytic leukemia: the CUMAGAS-CLL information system // *Am J Epidemiol*. - 2009. - V170(6). - P671-678.
171. Zhao E, Cui D, Yuan L, Lu W. MDM2 SNP309 polymorphism

and breast cancer risk: a meta-analysis // *Mol Biol Rep.* - 2012. - V39(4). - P3471-3477.

172. Zhao L, Gu A, Ji G, Zou P, Zhao P, Lu A. The Association between ATM IVS 22-77 T>C and Cancer Risk: A Meta-Analysis // *PLoS One.* - 2012. - V7(1). - e29479

173. Zhao H, Wang LE, Li D, Chamberlain RM, Sturgis EM, Wei Q. Genotypes and haplotypes of ERCC1 and ERCC2/XPD genes predict levels of benzo[a]pyrene diol epoxide-induced DNA adducts in cultured primary lymphocytes from healthy individuals: a genotype-phenotype correlation analysis // *Carcinogenesis.* - 2008. - V29(8). - P1560-1566.

174. Zhao Q, Wang W, Zhang Z, Wang S, Wang M, Zhou J, Gong W, Tan Y, Wang B, Chen G. A genetic variation in APE1 is associated with gastric cancer survival in a Chinese population // *Cancer Sci.* - 2011. - V102(7). - P1293-1297.

175. Zhang J, Zhang X, Dhakal IB, Gross MD, Kadlubar FF, Anderson KE. Sequence variants in antioxidant defense and DNA repair genes, dietary antioxidants, and pancreatic cancer risk // *Int J Mol Epidemiol Genet.* - 2011. - V2(3). - P236-244.

176. Zhang JN, Yi SH, Zhang XH, Liu XY, Mao Q, Li SQ, Xiong WH, Qiu YM, Chen T, Ge JW. Association of p53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms with glioma // *Genet Mol Res.* - 2012. - V11(4). - P3618-3628.

177. Zhang L, Wang J, Xu L, Zhou J, Guan X, Jiang F, Wu Y, Fan W. Nucleotide excision repair gene ERCC1 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: a meta-analysis // *Mutagenesis.* - 2012. - V27(1). - P67-76.

178. Zhou C, Zhou Y, Li J, Zhang Y, Jiang L, Zeng X, Feng X, Wang Z. The Arg194Trp polymorphism in the X-ray repair cross-complementing group 1 gene as a potential risk factor of oral cancer: a meta-analysis // *Tohoku J Exp Med.* - 2009. - V219(1). - P43-51.

179. Zhou LP, Luan H, Dong XH, Jin GJ, Man DL, Shang H. Association between XRCC5, 6 and 7 gene polymorphisms and the risk of

breast cancer: a HuGE review and meta-analysis // Asian Pac J Cancer Prev. - 2012. - V13(8). - P3637-3643.

180. Zhou LP, Luan H, Dong XH, Jin GJ, Ma DL, Shang H. Association of functional polymorphisms of the XRCC4 gene with the risk of breast cancer: a meta-analysis // Asian Pac J Cancer Prev. - 2012. - V13(7). - P3431-3436.

181. 1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic Variation. <http://browser.1000genomes.org/>