



© О. П. Романюк,  
Н. В. Никитченко, Н. В. Савина,  
Т. Д. Кужир, Р. И. Гончарова

УДК 577.21:575:616.62-006.6

Институт генетики и цитологии  
Национальной академии наук  
Беларуси, Минск

✿ Проанализирован полиморфизм генов эксцизионной репарации (*XPD Asp312Asn*, *XRCC1 Arg399Gln*, *hOGG1 Ser326Cys*) у пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря (РМП) и лиц без онкологической патологии. Частоты минорных аллелей указанных генов в Беларуси находятся в диапазоне значений, наблюдаемых у европеоидного населения. Частоты генотипов/аллелей в группе пациентов с РМП не отличаются от контроля, позволяя предположить, что единичные нуклеотидные замены в этих генах не влияют на предрасположенность к заболеванию. Однако в зависимости от пола у носителей минорного аллеля *Asn* гена *XPD* увеличивается риск рецидивов РМП. Комбинации аллелей дикого типа генов *XPD*, *XRCC1* и *hOGG1* в гомозиготном состоянии, по-видимому, обладают протекторным действием против старения и канцерогенеза.

✿ **Ключевые слова:** эксцизионная репарация ДНК; гены репарации *XPD*, *XRCC1*, *hOGG1*; полиморфизм генов; рак мочевого пузыря.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ *XPD*, *XRCC1* И *hOGG1* У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

### ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное накопление мутагенов в окружающей среде и их воздействие на живые организмы и клетки вызывает повреждения ДНК, ускоряет мутационный процесс и увеличивает мутационный груз в природных популяциях и популяциях человека. Так, жители Республики Беларусь испытывают комплексное воздействие «чернобыльских» радионуклидов и химических загрязнителей среды, а также часть населения, занятого в промышленности, подвергается влиянию профессиональных вредностей. Известно, что повреждения ДНК и индуцированные ими генные и хромосомные мутации вносят существенный вклад в этиологию и патогенез различных, в том числе онкологических, заболеваний. К наиболее распространенным онкологическим заболеваниям относится рак мочевого пузыря (РМП), который ежегодно диагностируется примерно у 1000 жителей республики и уносит жизни более 400 человек в год (Поляков и др., 2011). Характерной особенностью РМП является зависимость от пола и возраста пациентов, а также тесная связь с курением и химическим загрязнением среды (Janjović and Radosavljević, 2007; Franekova et al., 2008).

В последнее время большое внимание уделяется развитию молекулярно-генетических методов определения риска возникновения и прогноза клинического течения рака. В этом отношении большой научный и практический интерес представляют гены репарации ДНК. Установлено, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичника (Tutt and Ashworth, 2002; Turner et al., 2005), а мутации в генах *hMSH2*, *hMLH1* и *hPMS2* приводят к наследственному неполипозному колоректальному раку (Peltomäki, 2001; Белев, 2004). Поскольку полиморфные аллели генов репарации, подобно их более редким мутантным вариантам, способны модифицировать активность репарационных систем, предполагается, что полиморфизм генов репарации является существенным фактором канцерогенеза. В первую очередь это касается генов эксцизионной репарации, которая относится к безошибочным системам и удаляет самые разнообразные повреждения ДНК (Hoeijmakers, 1995; Teebor, 1995; Nazra et al., 2007). Эксцизионная репарация ДНК способствует предотвращению мутагенеза и канцерогенеза, поэтому можно ожидать, что подавление функций соответствующих генов увеличит риск возникновения рака. Учитывая этиологическую роль в развитии РМП внешних мутагенных факторов (табакоспецифических нитрозаминов, анилиновых красителей, хлорированных алифатических углеводов, альдегидов и других загрязнителей производственной среды), изучение полиморфизма генов репарации ДНК в качестве молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к этому заболеванию представляется актуальным.

Цель данного исследования заключалась в изучении влияния полиморфизма некоторых генов эксцизионной репарации ДНК на риск возникновения рака мочевого пузыря у населения Беларуси. В качестве генов-кандидатов выбраны гены эксцизионной репарации оснований *hOGG1*, *XRCC1* и ген эксцизионной репарации нуклеотидов *XPD*. Предполагается, что полиморф-

Поступила в редакцию 24.05.2013  
Принята к публикации 17.09.2013

Таблица 1

Условия амплификации, рестрикции и целевые продукты при определении полиморфизма генов репарации ДНК

Ген	Праймеры	Условия ПЦР	Рестриктаза	Продукты рестрикции (п. о.)
<i>XPB</i> Asp312Asn rs1799793	(F) 5'-CTG TTG GTG GGT GCC CGT ATC TGT TGG TCT -3' (R) 5'-TAA TAT CGG GGC TCA CCC TGC AGC ACT TCC T-3'	34 цикла: 94 °C — 30 с, 64 °C — 30 с, 74 °C — 60 с	StyI	Asp/Asp: 507 + 244; Asp/Asn: 507 + 474 + 244 + 33; Asn/Asn: 474 + 244 + 33.
<i>XRCC1</i> Arg399Gln rs25487	(F) 5'-GGA CTG TCA CCG CAT GCG TCG G-3' (R) 5'-GGC TGG GAC CAC CTG TGT T-3'	33 цикла: 94 °C — 40 с, 62 °C — 40 с, 72 °C — 30 с	MspI	Arg/Arg: 115 + 34; Arg/Gln: 149 + 115 + 34; Gln/Gln: 149.
<i>hOGG1</i> Ser326Cys rs1052133	(F) 5'-CTG TTC AGT GCC GAC CTG CGC CGA-3' (R) 5'-ATC TTG TTG TGC AAA CTG AC -3'	32 цикла: 94 °C — 40 с, 60 °C — 40 с, 72 °C — 30 с	MboI	Ser/Ser: 224 + 23; Ser/Cys: 247 + 224 + 23; Cys/Cys: 247.

ные варианты этих генов могут повышать или понижать индивидуальную предрасположенность к канцерогенезу. В связи с основной целью исследования возникает еще одна немаловажная задача — изучить распространение полиморфных вариантов перечисленных генов эксцизионной репарации у взрослого населения Беларуси, т. к. хорошо известно, что аллели многих генов, включая гены репарации ДНК, представлены с неодинаковой частотой в различных популяциях и этнических группах (Goode et al., 2002).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Группы обследования.** Группа пациентов с гистологически установленным диагнозом РМП сформирована в период с 2010 по 2012 гг. на базе отделения онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Контрольная группа состояла из клинически здоровых добровольцев, обратившихся в Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии для сдачи донорской крови. Кроме того, в 2011–2012 гг. отобрана группа пациентов без онкологической патологии на базе кафедры геронтологии и гериатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Сбор биологического материала (периферической венозной крови) проводился сотрудниками медицинских учреждений после анкетирования и подписания участниками исследования информированного согласия. Стерильно взятые образцы цельной крови в количестве 3–5 мл до начала лабораторных исследований хранились в вакуутайнерах с расплывленным ЭДТА при температуре –20 °C.

**Объект исследования** — геномная ДНК. Выделение ДНК из образцов цельной венозной крови осуществлялось фенол-хлороформным методом (Sambrook et al., 1989).

**Определение полиморфизма генов репарации ДНК XPD, XRCC1 и hOGG1** проводили методом поли-

меразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) с соблюдением общепринятой схемы исследования. Праймеры, условия ПЦР, рестрикционные эндонуклеазы подобраны в соответствии с рекомендациями Lopez-Cima et al. (2007) и Arizono et al. (2008) и представлены в таблице 1. Здесь же указаны продукты рестрикции, соответствующие гомозиготному и гетерозиготному состоянию полиморфных вариантов в сравнении с диким типом. Результаты электрофоретического разделения фрагментов ДНК в агарозном геле представлены на рисунке 1.

Для планирования работы использованы подходы, широко применяемые в эпидемиологических и медицинских исследованиях (Bonita et al., 2006). Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных программ Excel 2000 и Statistica 6.0. Различия в частотах тех или иных генотипов (аллелей), также как других альтернативных показателей в обследуемых группах, определяли по критерию  $\chi^2$  или точному тесту Фишера, тогда как различия по количественным признакам определяли с помощью двухстороннего *t*-критерия Стьюдента. Для оценки риска развития рака вычисляли показатель OR (отношение шансов) (Mogeno et al., 1996; Бабич и др., 2005).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### 1. Характеристика обследуемых групп

Исследованы образцы ДНК от представителей взрослого населения Беларуси и пациентов с гистологически установленным диагнозом «рак мочевого пузыря» (РМП). Из таблицы 2 видно, что отличительной особенностью выборки пациентов с РМП является преобладание мужчин (78 %) и курящих лиц (66,7 %), а также пожилой возраст пациентов (в среднем 66 лет; наиболее представительная возрастная группа от 59 до 78 лет — 67 %).

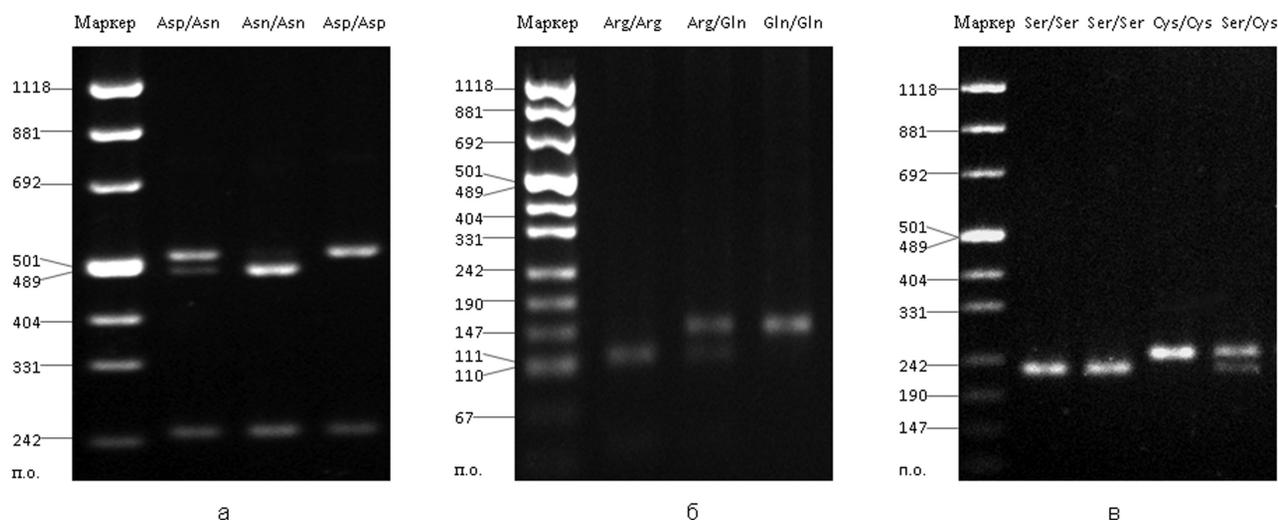


Рис. 1. Примеры электрофореграмм *XPD* Asp312Asn (а), *XRCC1* Arg399Gln (б), *hOGG1* Ser326Cys (в)

Несмотря на доминирование мужчин в контрольной выборке, она отличается от группы онкологических пациентов по полу (36 % женщин и 64 % мужчин), возрасту (наиболее представительная группа от 49 до 58 лет составляет 46,3 % от всей выборки) и статусу курения (37,8 % курящих в отличие от 66,7 % в группе пациентов). Численность группы (164 человека) позволяет рассматривать ее как репрезентативную выборку взрослого населения Беларуси или как популяционный контроль среднего, пожилого и старческого возраста. Для последующего сравнения данных по типу «слу-

чай—контроль» выделена группа выборочного контроля (85 человек), в которой большинство показателей, за исключением статуса курения, идентично или приближается к показателям у пациентов с РМП.

**2. Функциональная характеристика генов *XPD*, *XRCC1*, *hOGG1* и распределение исследованных полиморфных вариантов в Беларуси по сравнению с другими популяциями**

Локализация и функциональная характеристика изучаемых генов эксцизионной репарации ДНК и их поли-

Таблица 2

**Характеристика групп обследования**

Признак	Популяционный контроль (n = 164)		Выборочный контроль (n = 85)		Пациенты с РМП (n = 150)	
	Кол-во человек	Частота, %	Кол-во человек	Частота %	Кол-во человек	Частота, %
<i>Пол</i>						
Мужской	105	64,0	65	76,5	117	78,0
Женский	59	36,0	20	23,5	33	22,0
<i>Возраст (лет)</i>						
Минимальный	38		38		38	
Максимальный	91		89		88	
38–48	7	4,3	5	5,9	8	5,3
49–58	76	46,3	19	22,4	27	18,0
59–68	25	15,2	21	24,7	44	29,3
69–78	34	20,7	24	28,2	57	38,0
79–91	22	13,41	16	18,8	14	9,3
Средний возраст (m ± SD)	62,8 ± 11,8		66,1 ± 12,4		66,0 ± 10,4	
<i>Курение</i>						
Да	62	37,8	39	47,0	100	66,7
Нет	91	55,5	46	53,0	45	30,0
Нет данных	11	6,7	—	—	5	3,3

Примечание: m ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение

Таблица 3

## Характеристика изучаемых полиморфизмов

Ген	Путь репарации	Продукт	Полиморфизм	Замена оснований	Замена аминокислот	Локализация	Идентификатор (rs номер)
<i>ERCC2/XPD</i>	NER	ДНК-геликаза	Asp312Asn	G → A	Asp → Asn	19q13.2–13.3	1799793
<i>XRCC1</i>	BER	Связующий белок	Arg399Gln	G → A	Arg → Gln	19q13.2	25487
<i>hOGG1</i>	BER	8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза	Ser326Cys	C → G	Ser → Cys	3p26.2	1052133

NER — nucleotide excision repair (эксцизионная репарация нуклеотидов); BER — base excision repair (эксцизионная репарация оснований)

морфных вариантов представлены в таблице 3, а распространенность соответствующих генотипов и аллелей у населения различных стран — в таблице 4.

Прежде чем анализировать результаты генотипирования образцов ДНК, отметим, что в полиморфном локусе аллелю дикого типа противостоит аллель, обычно встречающийся в популяции с меньшей частотой и поэтому называемый минорным. Опубликованные в те-

чение последнего десятилетия данные свидетельствуют, что частота аллеля Asn гена *XPD* в странах Европы и США (у белого населения) варьирует от 30 до 41 %; в смешанных популяциях США — от 32 до 71 %; в популяциях африканского происхождения составляет 10–13 %, а в странах Азии — 5–24 %. Различия между европеоидами и азиатами по частоте этого аллеля высоко достоверны ( $p < 0,0001$ ). Частота аллеля

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей генов *XPD*, *XRCC1* и *hOGG1* в различных популяциях (страны Америки, Европы и Азии)

Страна	Расово-этническая принадлежность	Гмз дикого типа / Гтз / Гмз по минорному аллелю	Частота минорного аллеля	Ссылка	
<b><i>XPD Asp312Asn</i></b>					
США	европеоиды	489/516/128	0,341	Mechanic et al., 2006	
	афроамериканцы	517/145/13	0,127		
			510/116/5	0,10	Lavender et al., 2010
	смешанная популяция		342/373/121	0,37	Han et al., 2005
			543/572/125	0,33	Zhou et al., 2002
			147/169/48	0,36	Jiao et al., 2007
			225/215/57	0,71	Schabath et al., 2005
			273/259/71	0,33	Li et al., 2006
			283/243/65	0,32	Wu et al., 2006
			186/176/58	0,35	Weiss et al., 2005 b
		301/304/93	0,35	Huang et al., 2006	
Германия	европеоиды	276/255/79	0,34	Justenhoven et al., 2004	
Финляндия		119/140/51	0,39	Forsti et al., 2004	
		125/147/40	0,36	Misra et al., 2003	
Швеция		66/72/24	0,37	Hou et al., 2002	
		176/237/57	0,37	Ye et al., 2006	
Дания		333/354/108	0,36	Hansen et al., 2007	
Западная Европа†		418/506/170	0,39	Matullo et al., 2006	
Испания		260/230/43	0,30	Lopez-Cima et al., 2007	
Великобритания		151/163/65	0,39	Lovatt et al., 2005	
		150/200/71	0,41	Debniak et al., 2006	
Польша		180/552/79			0,40
Беларусь		европеоиды	56/78/30	0,42	Данное исследование
Средняя частота у европеоидов 0,352					

Таблица 4 (Продолжение)

Страна	Расово-этническая принадлежность	Гмз дикого типа / Гтз / Гмз по минорному аллелю	Частота минорного аллеля	Ссылка	
Китай	азиаты	889/130/1	0,065	Liang et al., 2003	
		461/62/1	0,06	Xing et al., 2002	
		136/16/0	0,069	Yu et al., 2004	
Тайвань		310/106/63	0,24	Bau et al., 2007	
Тайланд		272/43/2	0,074	Pakakasama et al., 2007	
Южная Корея		309/30/3	0,053	Ji et al., 2010	
<b>Средняя частота у азиатов 0,093*</b>					
<b><i>XRCC1 Arg399Gln</i></b>					
Канада		160/185/57	0,37	Figueiredo et al., 2004	
США	европеоиды	115/123/29	0,34	Smith et al., 2003	
		551/546/143	0,34	Zhou et al., 2003	
		398/337/97	0,32	Duell et al., 2002	
		175/185/71	0,38	Nelson et al., 2002	
		186/217/58	0,36	David-Beabes, London, 2001	
	164/70/9	0,18			
	афроамериканцы	475/149/15	0,14	Lavender et al., 2010	
		209/65/6	0,14	Chang et al., 2009 b	
		смешанная популяция	545/616/176	0,36	Han et al., 2003
латино-американцы	155/127/16	0,27	Chang et al., 2009 b		
Бразилия	смешанная популяция	223/159/36	0,28	Falagan-Lotsch et al., 2009	
Финляндия	европеоиды	154/130/29	0,30	Misra et al., 2003	
		256/185/37	0,30	Metsola et al., 2005	
Швеция		112/110/23	0,32	Sanyal et al., 2004	
Франция		127/146/39	0,36	Moullan et al., 2003	
Испания		217/234/82	0,37	Lopez-Cima et al., 2007	
Западная Европа†		428/482/128	0,34	Matullo et al., 2006	
		473/545/155	0,36	Capella et al., 2008	
Восточная Европа#		874/881/260	0,35	Hung et al., 2005	
Беларусь		европеоиды	68/76/20	0,35	Данное исследование
<b>Средняя частота у европеоидов 0,336</b>					
Китай		азиаты	610/498/74	0,27	Shu et al., 2003
	279/196/49		0,28	Xing et al., 2002	
	531/380/89		0,28	Zhang, 2005	
Тайвань	218/143/28		0,26	Yu et al., 2003	
	152/109/21		0,27	Cho et al., 2003	
	132/108/24		0,29	Lee et al., 2001	
Южная Корея	253/169/26		0,24	Ito et al., 2004	
	90/101/14		0,31	Kim et al., 2002	
	81/48/6		0,22	Park et al., 2002	
Тайланд	69/44/5		0,23	Settheetham-Ishida et al., 2011	
<b>Средняя частота у азиатов 0,271*</b>					

Таблица 4 (Окончание)

Страна	Расово-этническая принадлежность	Гмз дикого типа / Ггз / Гмз по минорному аллелю	Частота минорного аллеля	Ссылка
<b><i>hOGG1 Ser326Cys</i></b>				
США	европеоиды	348/216/36	0,24	Huang et al., 2007
		185/63/3	0,14	Chen et al., 2003
		255/87/8	0,15	Park et al., 2004
	смешанная популяция	118/71/7	0,22	Zhang et al., 2010
		305/142/31	0,21	Nock et al., 2006
		177/175/53	0,35	Le Marchand et al., 2002
	латино-американцы	135/132/29	0,32	Chang et al., 2009 b
	афроамериканцы	202/70/8	0,15	
		452/173/21	0,17	Lavender et al., 2010
Испания	европеоиды	596/361/61	0,24	Figuerola et al., 2007
Германия		60/43/2	0,22	Wikman et al., 2000
Дания		479/284/33	0,22	Sørensen et al., 2006
Бельгия		60/46/4	0,25	De Ruyck et al., 2007
Западная Европа †		673/371/50	0,22	Matullo et al., 2006
		688/391/59	0,22	Capella et al., 2008
Восточная Европа #		1368/716/79	0,20	Hung et al., 2005
Беларусь		европеоиды	91/66/7	0,24
Турция	европеоиды	18/18/0	0,25	Narter et al., 2009
		115/106/29	0,33	Karahalil et al., 2008
Индия	индоевропейцы	122/111/17	0,29	Mittal et al., 2012
<b>Средняя частота у европеоидов 0,224</b>				
Япония	смешанная популяция	63/107/27	0,41	Sugimura et al., 1999
		67/135/49	0,46	Arizono et al., 2008
		68/119/54	0,47	Ito et al., 2002
		123/190/81	0,45	Kohno et al., 2006
		39/54/28	0,45	Miyaishi et al., 2009
		250/544/236	0,49	Okasaka et al., 2009
		Корея	азиаты	38/70/45
68/131/67	0,50			Yun et al., 2012
Китай	азиаты	51/43/15	0,33	Lan et al., 2004
		45/70/13	0,38	Wang et al., 2005
		125/291/185	0,55	Qian et al., 2011
Тайвань	азиаты	46/129/108	0,61	Cho et al., 2003
		154/482/361	0,60	Chang et al., 2009 a
<b>Средняя частота у азиатов 0,513*</b>				
Гмз — гомозигота; Ггз — гетерозигота. # — суммарные данные по Румынии, Венгрии, Польше, России, Словакии и Чехии. † — Суммарные данные по Испании, Италии, Португалии, Франции, Германии, Швеции, Норвегии, Дании, Великобритании, Греции. * — различия между европеоидами и азиатами достоверны по критерию $\chi^2$ при $p < 0,0001$				

Гпн гена *XRCC1* в странах Европы и США (у белого населения) варьирует от 30 до 38 %, в смешанных популяциях США и Канады составляет 36–37 %; у латиноамериканцев — 27–28 %; у афроамериканцев — 14–18 %, в странах Азии — от 22 до 31 %. Наиболее существенные различия наблюдаются между европеоидами и населением африканского про-

исхождения, однако различия между европеоидами и азиатами также статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). Частота аллеля Cys гена *hOGG1* в странах Европы и США (у белого населения) варьирует от 14 до 33 %, в смешанных популяциях США составляет 21–35 %; у латиноамериканцев — 32 %; у населения африканского происхождения — 15–17 %, а в странах Азии

Таблица 5

Частоты генотипов/аллелей генов *XPД*, *XRCC1*, *hOGG1* у пациентов с РМП по сравнению с контрольными группами

Генотипы и аллели	РМП		Популяционный контроль		Выборочный контроль	
	п	частота	п	частота	п	частота
<i>XPД Asp312Asn</i>						
Asp/Asp	41	0,28	56	0,34	27	0,32
Asp/Asn	82	0,55	78	0,48	42	0,49
Asn/Asn	26	0,17	30	0,18	16	0,19
Asn/Asn+Asp/Asn	108	0,72	108	0,66	58	0,68
Asn	134/298	0,45	138/328	0,42	74/170	0,435
<i>XRCC1 Arg399Gln</i>						
Arg/Arg	64	0,43	68	0,42	36	0,42
Arg/Gln	67	0,45	76	0,46	40	0,47
Gln/Gln	17	0,12	20	0,12	9	0,11
Gln/Gln+Arg/Gln	84	0,57	96	0,57	49	0,58
Gln	101/296	0,34	116/328	0,35	58/170	0,34
<i>hOGG1 Ser326Cys</i>						
Ser/Ser	90	0,62	91	0,56	49	0,58
Ser/Cys	47	0,32	66	0,40	33	0,39
Cys/Cys	9	0,06	7	0,04	3	0,03
Cys/Cys+Ser/Cys	56	0,38	96	0,44	36	0,42
Cys	65/292	0,22	116/328	0,24	39/170	0,23

колеблется от 33 до 61 %. Наиболее значимые различия наблюдаются между европеоидами и азиатами ( $p < 0,0001$ ).

Анализ представленных данных литературы показывает, что минорные аллели всех трех генов встречаются фактически с одинаковой частотой в странах Западной и Восточной Европы. В нашем исследовании в выборке взрослого населения Беларуси, в основном восточно-славянского происхождения, аллели Asn (*XPД 312*), Gln (*XRCC1 399*) и Cys (*hOGG1 326*) выявлены с частотой 42,1 %, 35,4 % и 24,4 % соответственно. Эти значения находятся в диапазоне величин, характерных для европеоидного населения США, Западной и Восточной Европы, но существенно отличаются от показателей у азиатских народов.

**3. Распределение частот полиморфных вариантов генов *XPД*, *XRCC1*, *hOGG1* среди пациентов с РМП**

Рисковая значимость генотипов по отношению к канцерогенезу и другой патологии обычно оценивается в со-

ответствии с рецессивной или доминантной моделью (Ji et al., 2012; Zhong et al., 2012 b). Нами выбрана доминантная модель, предусматривающая вычисление суммы (гомозигот по минорному аллелю + гетерозигот) против гомозигот дикого типа. Результаты, представленные в таблице 5, указывают на идентичность данных в обеих контрольных группах по всем изученным показателям ( $p > 0,05$ ). Отсутствуют статистически значимые различия между частотами генотипов/аллелей у пациентов с РМП по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ).

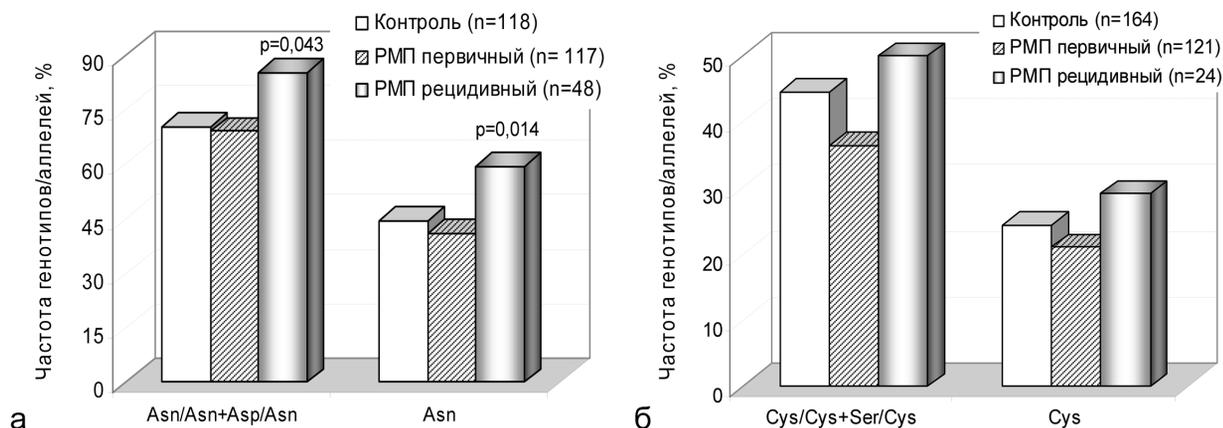
Учитывая существенный вклад табакокурения в этиологию заболевания, провели сравнение частот полиморфных вариантов гена *XPД* в группах курящих и некурящих (табл. 6). Не выявлены существенные различия между пациентами с РМП и контролем как среди курящих, так и некурящих лиц по частоте встречаемости у них полиморфных вариантов гена *XPД*, но обнаружена тенденция к повышению частот генотипов Asn/Asn+Asp/Asn и минорного аллеля Asn у курящих по сравнению с некуря-

Таблица 6

Распределение частот полиморфных вариантов гена *XPД* в зависимости от курения

Генотипы и аллели	Курящие				Некурящие			
	РМП (n = 99)		Контроль (n = 63)		РМП (n = 44)		Контроль (n = 91)	
	п	частота	п	частота	п	частота	п	частота
Asp/Asp	23	0,23	15	0,24	17	0,39	38	0,42
Asp/Asn	57	0,58	35	0,56	22	0,50	37	0,41
Asn/Asn	19	0,19	13	0,20	5	0,11	16	0,17
Asn/Asn+Asp/Asn	76	0,77	48	0,76	27	0,61	53	0,58*
Asn	95/192	0,48	61/126	0,48	32	0,36	69/182	0,38

Существенные различия по критерию  $\chi^2$  при \* $p = 0,021$  между курящим и некурящим контролем



**Рис. 2.** Ассоциация рецидивов РМП с наличием определенных генотипов/аллелей генов *XPD* у мужчин (а) и *hOGG1* у всех пациентов (б). Генотипы Asn/Asn + Asp/Asn:  $OR_{95\%CI} = 2,47 [1,01-6,04]$   $p = 0,047$ ; аллель Asn:  $OR_{95\%CI} = 1,82 [1,13-2,95]$   $p = 0,0145$

щими в обеих группах ( $p = 0,058$  и  $0,068$  для указанных генотипов/аллелей при РМП и  $p = 0,021$  и  $0,068$  для контроля). Наблюдаемые различия между когортами курящих и некурящих, особенно в контроле, могли бы свидетельствовать, что носители минорного аллеля гена *XPD* имеют большую склонность к курению, однако этот неожиданный факт нуждается в тщательной проверке.

Изучение полиморфизма генов *XRCC1* Arg399Gln и *hOGG1* Ser326Cys в группе пациентов с РМП в зависимости от пола и фактора курения, а также сравнение результатов этого анализа с данными по общей выборке пациентов и контрольными значениями не выявило каких-либо существенных различий (по всем показателям  $p > 0,05$ ).

#### 4. Влияние полиморфизма изученных генов репарации ДНК на рецидивирование рака мочевого пузыря

Одной из важнейших задач является поиск молекулярно-генетических маркеров прогрессии и рецидивирования рака. Предполагается, что понижение репарационных функций в окружающих нормальных тканях может создать условия для возникновения рецидивов опухоли, поэтому исследована возможная ассоциация рецидивов РМП с наличием тех или иных полиморфных вариантов изученных генов. Данные по генам *XPD* и *hOGG1* представлены на рисунке 2. Наблюдается тенденция к увеличению частоты генотипов, содержащих минорные аллели обоих генов, при рецидивных опухолях. Для полиморфизма *hOGG1* Ser326Cys на небольшой выборке пациентов с рецидивами РМП она статистически не доказана ( $p > 0,05$ ), тогда как для полиморфизма *XPD* Asp312Asn различия между группами пациентов с рецидивным и первичным раком, также как и по сравнению с контролем, статистически значимы. Риск появления рецидивов РМП при наличии указанных генотипов/аллелей этого гена особенно повышен у мужчин (рис. 2 а).

Анализ отдельных однонуклеотидных замен в генах эксцизионной репарации *XPD*, *XRCC1* и *hOGG1* не обнаружил их влияния на предрасположенность к раку мочевого пузыря в исследованной выборке населения Беларуси. Однако показано, что генотипы Asn/Asn+Asp/Asn и минорный аллель гена *XPD* повышают риск рецидивирования опухоли у мужчин. Необходимо отметить, что для окончательных выводов о влиянии полиморфизма изученных генов на опухолеобразование и возникновение рецидивов рака следует продолжить исследование на увеличенных выборках пациентов с РМП и лиц без онкологической патологии.

#### 5. Влияние комбинаций различных генотипов на индивидуальную предрасположенность к канцерогенезу

Результаты анализа взаимодействия генов *XRCC1* и *XPD*, минорные аллели которых (Gln и Asn) встречаются у населения Беларуси с достаточно высокой частотой, приведены в таблице 7. На исследованной выборке пациентов с РМП и лиц без онкологической патологии не установлены какие-либо различия между частотами комбинированных генотипов указанных генов, за исключением доли гомозиготных аллелей дикого типа, сочетание которых более чем в 2 раза понижает риск развития РМП.

Анализ комбинированного эффекта трех изученных генов репарации ДНК также показывает, что у носителей гомозиготных аллелей дикого типа существенно уменьшается риск возникновения рака: в группе РМП (145 человек) доля пациентов с комбинацией генотипов Ser/Ser, Asp/Asp, Arg/Arg составляет 5,5 %, тогда как в контрольной группе (163 человека) — 12,3 %, то есть в 2 раза больше ( $p = 0,04$ ). Показатель отношения шансов  $OR_{95\%CI} = 0,42 [0,18-0,98]$  ( $p = 0,045$ ) также указывает на пониженный (более чем в 2 раза) риск возникновения РМП в этом случае.

Таблица 7

Частоты различных комбинаций генотипов по генам *XPD* и *XRCC1* у пациентов с РМП по сравнению с контролем

Генотипы		РМП (n = 145)		Популяционный контроль (n = 163)		OR <sub>95% CI</sub> [min-max]; p
<i>XRCC1 399</i>	<i>XPD 312</i>	n	частота, %	n	частота, %	
Arg/Arg	Asp/Asp	13	8,96	29	17,79	0,46 [0,23 – 0,91]; p = 0,024
Arg/Gln	Asp/Asp	21	14,48	22	13,50	>0,05
Gln/Gln	Asp/Asp	6	4,14	5	3,07	>0,05
Arg/Arg	Asp/Asn	37	25,52	29	17,79	>0,05
Arg/Gln	Asp/Asn	33	22,76	35	21,47	>0,05
Gln/Gln	Asp/Asn	9	6,21	13	7,97	>0,05
Arg/Arg	Asn/Asn	14	9,65	9	5,52	>0,05
Arg/Gln	Asn/Asn	11	7,59	19	11,66	>0,05
Gln/Gln	Asn/Asn	1	0,69	2	1,23	>0,05

РМП относится к заболеваниям, зависимым от возраста, однако влияние этого фактора на возникновение и развитие заболевания может изменяться на фоне комбинаций различных генотипов. Проанализированные выборки включали лиц в возрасте от 38 лет до 91 года, что давало возможность оценить частоту встречаемости комбинаций различных генотипов в альтернативных по возрасту группах людей (табл. 8). Как видно из данных по контрольной выборке взрослого населения Беларуси, у людей старческого возраста (80–91 год) прослеживается тенденция к двукратному увеличению частоты комбинаций гомозигот дикого типа по сравнению с группой среднего и пожилого возраста (38–70 лет). В случае комбинации генотипов Arg/Arg (*XRCC1 399*) и Asp/Asp (*XPD 312*) наблюдаемые различия подтверждены статистически.

Анализ распределения этих генотипов в обследованной выборке взрослого населения Беларуси выявил выраженную тенденцию к снижению доли их носителей среди пациентов с РМП обеих возрастных групп по сравнению с соответствующим контролем. Статистически значимое уменьшение частот комбинаций гомозигот дикого типа пары генов *XPD* и *XRCC1* наблюдалось в группе онкологических пациентов старческого возраста относительно одновозрастной контрольной группы (p = 0,03 согласно точному тесту Фишера). Расчет отношения шансов свидетельствует о многократно сниженном риске возникно-

вения РМП на фоне комбинаций гомозиготных аллелей дикого типа при старении: OR<sub>95% CI</sub> = 0,15 (для трех генов) и OR<sub>95% CI</sub> = 0,07 (для двух генов), однако статистическая значимость этих показателей не доказана ввиду малочисленности группы пациентов с РМП старше 80 лет. Тем не менее следует принять во внимание полное отсутствие комбинаций таких генотипов в этой группе. Этот факт может свидетельствовать о том, что сочетание гомозигот дикого типа по изученным генам эксцизионной репарации препятствует развитию рака мочевого пузыря в старческом возрасте.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве популяционного контроля подобрана группа клинически здоровых жителей Беларуси, насчитывающая 164 человека. Процент курящих лиц в контроле отражает статистику курения в республике. По данным Министерства здравоохранения, за последние годы этот показатель колеблется от 32,3 до 42,3 %, что сходно с данными глобального опроса взрослого населения о потреблении табака в России (39,1 % курящих и 60,9 % некурящих) (Глобальный опрос... (GATS), 2009). Группа пациентов с РМП (150 человек) отличается от контрольной группы по полу (мужчины составляли 78 %), возрасту (средний возраст 66,0 ± 10,4 лет),

Таблица 8

Распределение частот комбинированных гомозигот дикого типа в контроле и среди пациентов с РМП в зависимости от возраста

Комбинация генотипов			Частота благоприятных генотипов, %					
			38–70 лет			80–91 год		
<i>hOGG1</i>	<i>XRCC1</i>	<i>XPD</i>	Контроль (n = 114)	РМП (n = 84)	p	Контроль (n = 18)	РМП (n = 10)	p
Ser/Ser	Arg/Arg	Asp/Asp	10,52	8,33	0,074	22,22	0	>0,05
	Arg/Arg	Asp/Asp	16,67	4,76	0,06	38,89*	0	0,03

\* — различия между возрастными группами в контроле статистически значимы при p = 0,026

и статусу курения (почти 67 % пациентов курят). Анализ состава этой группы (табл. 2) указывает на тесную связь рака мочевого пузыря с возрастом, полом и курением, что хорошо согласуется с уже известными данными (Janковић and Radosavljević, 2007; Franekova et al., 2008). Кроме того, подобрана группа людей без онкологической патологии, идентичная по возрасту и соотношению полов группе онкологических пациентов, что важно при сравнении результатов исследования по типу «случай—контроль». Однако результаты дальнейшего генотипирования не выявили каких-либо различий между группами выборочного и популяционного контроля по полиморфизму изученных генов репарации ДНК.

Нами определены полиморфные варианты генов *XPД*, *XRCC1* и *hOGG1* (табл. 3) и изучено их влияние на предрасположенность к раку мочевого пузыря в Беларуси. Кросс-комплементирующий ген эксцизионной репарации группы 2 (*ERCC2*), или *XPД*, картирован на 19-й хромосоме (Wang et al., 2008). Его продукт вовлечен в эксцизионную репарацию нуклеотидов и интегрирован в комплекс транскрипционного фактора ВТФ2/ТФИИН; имеет АТФ-зависимую геликазную активность, способствующую расплетанию нитей ДНК (Lainé et al., 2007). Мутации, инактивирующие ген *XPД*, сопряжены с тяжелыми наследственными заболеваниями: пигментной ксеродермой, синдромом Коккейна и трихотиодистрофией (Кужир, 2009). В литературе наиболее часто ссылаются на 4 полиморфных варианта (SNP), среди которых Asp312Asp в 10-м экзоне имеет достаточно высокий уровень гетерозиготности (Wang et al., 2008), вызывает замену аспарагиновой кислоты на аспарагин, (Shen et al., 1998), влияет на активность ТФИИН-комплекса и предрасположенность к канцерогенезу (Wang et al., 2008).

Ген *XRCC1* также картирован на 19-й хромосоме в тесной близости к локусу *XPД*. Продукт гена является связующим белком, участвующим в эксцизионной репарации оснований и односторонних разрывов ДНК; взаимодействует с ДНК-полимеразой β, ДНК-лигазой IIIα, AP-эндонуклеазой (APE1) и поли (ADP-рибозо) полимеразой (PARP) на поврежденном сайте ДНК (Caldecott et al., 1996; Brem and Hall, 2005; Berquist et al., 2010). Имеется три наиболее важных полиморфных варианта этого гена: в кодонах 194 (Arg→Trp), 280 (Arg→His) и 399 (Arg→Gln) (Duell et al., 2002; Berquist et al., 2010). Полиморфизм кодона 399 в 10-м экзоне затрагивает его центральный домен, необходимый для активации репарации оснований, приводит к замене аминокислот аргинина на глутамин, изменяя активность продукта и увеличивая чувствительность генома к ДНК-повреждающим, в том числе алкилирующим, агентам (Della-Maria et al., 2012). Установлено также, что некоторые аллели гена *XRCC1* влияют на канцерогенез (Tudek, 2007).

Ген *hOGG1* картирован на хромосоме 3. Продукт гена относится к N-гликозилазам/ДНК-лиазам, вырезает остатки 8-оксогуанина, участвуя в репарации окисленных

оснований ДНК, индуцированных активными формами кислорода. Наиболее детально изучен полиморфизм кодона 326 в 7-м экзоне, который приводит к замене серина на цистеин. При изучении влияния этой замены на активность 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека и канцерогенез получены неоднозначные результаты. Обнаружение пониженной активности фермента у носителей варианта *hOGG1*-Cys326 (Kohnno et al., 1998; Yamane et al., 2004) и ослабленной способности к репарации радиационных и окислительных повреждений ДНК (Vodicka et al., 2007) вызвало неослабевающий интерес к дальнейшему исследованию полиморфизма этого гена в связи с риском возникновения рака (Weis et al., 2005 a).

Многие авторы указывают на зависимость распределения частот аллелей генов, ответственных за репарацию ДНК, от этнической принадлежности обследуемых групп (Goode et al., 2002; Hu et al., 2005; Wang et al., 2008; Ji et al., 2012). Сравнение собственных и литературных данных показывает, что наблюдаемые частоты минорных аллелей изученных генов репарации ДНК у взрослого населения Беларуси находятся в диапазонах, характерных для европеоидных популяций Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, а по минорному аллелю Asp гена *XPД* не отличаются от аналогичного показателя в Польше (табл. 4).

Риск канцерогенеза на фоне тех или иных полиморфных вариантов зависит как от этнической принадлежности, так и от типа и локализации опухоли. Недавно выполненный мета-анализ объединенных выборок продемонстрировал рисковую значимость полиморфизма *hOGG1* Ser326Cys относительно различных типов рака в странах Азии (Wei et al., 2011). Наиболее устойчивая ассоциация замены Ser→Cys с опухолями легкого наблюдалась не только у азиатов (Wei et al., 2011; Guan et al., 2011), но и у европеоидов (Zhong et al., 2012 a). Этот же вариант гена *hOGG1* оказался нейтральным по отношению к раку мочевого пузыря независимо от этнической принадлежности обследуемых (Zhong et al., 2012 b; Ji et al., 2012), но, согласно другим авторам, наряду с полиморфными вариантами гена *XRCC1*, являлся фактором риска развития РМП в японской популяции (Arizono et al., 2008) и у населения Северной Индии (Mittal et al., 2012). На примере населения США показано, что полиморфизм *XRCC1* Arg399Gln модифицирует риск возникновения РМП при взаимодействии с другими генами репарации (Andrew et al., 2008). Касательно *XPД*, на американской популяции выявлено, что замена одного нуклеотида может служить молекулярным маркером предрасположенности к РМП, хотя большее значение имеют мультивариантные взаимодействия генов, вовлеченных в NER и контролирование клеточного цикла (Wu et al., 2006).

Частоты генотипов/аллелей исследованных нами генов эксцизионной репарации ДНК в группе пациентов с РМП не отличались от популяционного и выбороч-

ного контроля (табл. 5), позволяя предположить, что единичные нуклеотидные замены в этих генах не влияют на предрасположенность к заболеванию. Обнаружено существенное увеличение частоты рецидивов опухолей у мужчин — носителей генотипов *Asn/Asn+Asp/Asp* и минорного аллеля гена *XPД* (рис. 2 а) и сходная тенденция для гена *hOGG1* во всей выборке пациентов (рис. 2 б).

Сегодня уже ясно, что наиболее информативным является анализ комбинированных эффектов различных генов репарации ДНК, а также их взаимодействия с этиологически значимыми факторами. Так, анализ 43 однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP) в 12 генах BER (*OGG1*, *MUTYH*, *APEX1*, *PARP1*, *PARP3*, *PARP4*, *XRCC1*, *POLB*, *POLD1*, *PCNA*, *LIG1* и *LIG3*), выполненный в Национальном институте рака США, показал статистически значимую ассоциацию с риском РМП трех генов: кодирующих 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу, поли (ADP-рибозо)полимеразу I и ДНК полимеразу β (Figueroa et al., 2007), тогда как другая группа ученых не нашла корреляцию отдельных SNP с риском канцерогенеза (Huang et al., 2007). Более того, частота полиморфных вариантов *hOGG1* S326C (Ser→Cys) у курильщиков (OR = 0,74) и *ADPRT* V762A у некурящих (OR = 0,58) указывала на их защитный эффект против РМП. Подобно предыдущему исследованию, многофакторный анализ, учитывающий статус курения и полиморфизм трех генов (*OGG1* S326C, *APEX1* D148E и *ADPRT* 762), продемонстрировал наибольшую предсказательную силу (100 %) и наименьшую ошибку (37,02 %,  $p < 0,001$ ) в оценке риска возникновения РМП (Huang et al., 2007).

Аналогичные исследования касались полиморфизма генов NER, при этом на испанской когорте (1150 пациентов и 1149 здоровых лиц) выявлена рискованная значимость полиморфных аллелей в четырех генах из семи по сравнению с гомозиготами дикого типа: *RAD23B* IVS5–15A>G (OR = 1,3;  $p = 0,01$ ), *ERCC2* R156R (OR = 1,3;  $p = 0,006$ ), *ERCC1* IVS5+33A>C (OR = 1,2;  $p = 0,04$ ), и *ERCC5* M254V (OR = 1,4;  $p = 0,04$ ) (García-Closas et al., 2006). Учеными из Техасского университета на выборке из 696 пациентов и 629 здоровых лиц проанализировано 13 полиморфных вариантов 9 главных генов, контролирующих эту систему репарации (Chen et al., 2007). В индивидуальных исследованиях риск РМП зависел только от варианта *XPД* D312N (Asp→Asn), но определенное сочетание генотипов/аллелей других генов (*CCNH* V270A, *ERCC6* M1097V и *RAD23B* A249V) приводило к возрастанию риска заболевания у курильщиков почти в 30 раз (OR = 29,6). Многофакторный анализ, учитывающий курение и комбинацию аллелей *CCNH* V270A, *ERCC6* M1097V, *RAD23B* A249V и *XPД* D312N, обладал наиболее высокой точностью в предсказании рака.

На исследованной выборке населения Беларуси пока не удалось выявить какого-либо влияния комбинаций различных генотипов/аллелей изученных генов

эксцизионной репарации ДНК на предрасположенность к РМП, за исключением существенного снижения частоты встречаемости комбинированных гомозигот дикого типа в группе пациентов с РМП по сравнению с контролем (табл. 7). Очевидно, что комбинация генотипов, обеспечивающая оптимальное протекание репарационных процессов, может оказать выраженное протекторное действие против генотоксических агентов, индуцирующих мутагенез и канцерогенез, уменьшая тем самым риск возникновения РМП. О двукратном снижении риска возникновения этого заболевания у носителей гомозигот дикого типа двух (*XRCC1* и *XPД*) или трех (*hOGG1*, *XRCC1*, *XPД*) генов свидетельствуют показатели отношения шансов:  $OR_{95\%CI} = 0,46 [0,23–0,91]$   $p = 0,024$  и  $OR_{95\%CI} = 0,42 [0,18–0,98]$   $p = 0,045$  соответственно.

Интересные результаты получены в альтернативных по возрасту группах пациентов с РМП и лиц без онкологической патологии. Известно, что непосредственной причиной старения и связанных с возрастом болезней является накопление повреждений ядерной ДНК вследствие постепенного подавления репарационных функций (Best, 2009; Haigis and Yankner, 2010). В подтверждение этого положения нами с помощью метода ДНК-комет установлено, что доля лиц с повышенным уровнем повреждений ДНК и пониженной репарационной способностью лимфоцитов периферической крови среди промышленных рабочих старше 60 лет более чем в 3 раза превосходит их частоту в группе работников от 22 до 60 лет (Savina et al., 2012). Вполне логично предположить, что комбинация гомозигот дикого типа по генам репарации ДНК может привести к замедлению старения и увеличению продолжительности жизни. И, действительно, наблюдалась тенденция к двукратному повышению доли носителей таких комбинаций по трем изученным генам среди долгожителей из контрольной группы, которая подтверждена статистически относительно пары генов *XRCC1* и *XPД* (табл. 8). Более того, в отличие от контрольной группы, носители комбинаций гомозигот дикого типа по двум или трем изученным генам полностью отсутствовали среди пациентов с РМП старше 80 лет, что свидетельствует о возможном антиканцерогенном эффекте этих комбинаций в старческом возрасте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотипирование образцов ДНК представителей взрослого населения Беларуси и сравнение результатов с опубликованными данными, показало, что частоты проанализированных генотипов/аллелей генов репарации ДНК (*XPД* Asp312Asn, *XRCC1* Arg399Gln, *hOGG1* Ser326Cys) находятся в диапазоне значений, характерных для европеоидного населения, и существенно отличаются от аналогичных показателей у азиатских народов.

Изучение полиморфизма указанных генов у пациентов с РМП по сравнению с популяционным и выборочным контролем не выявило каких-либо различий между обследованными группами. Однако частота генотипов Asp/Asp + Asp/Asp и минорного аллеля гена *XPД* статистически значительно превосходила этот показатель при рецидивных опухолях у мужчин по сравнению с первичными опухолями и контролем, указывая на их прогностическое значение.

Распределение частот комбинаций различных генотипов всех трех генов в контрольной выборке выявляло двукратное увеличение доли гомозигот дикого типа среди долгожителей (в группе от 80 лет до 91 года), при этом статистически доказан протекторный эффект комбинации этих генотипов по паре генов *XPД* и *XRCC1*. И наоборот, сочетание гомозигот дикого типа по двум или трем генам реже наблюдалось в группе пациентов с РМП и совсем не встречалось среди онкологических пациентов старческого возраста. Полученные данные, по-видимому, могут свидетельствовать о защитном действии гомозигот дикого типа по генам репарации ДНК *XPД*, *XRCC1* и *hOGG1* против старения и возникновения рака мочевого пузыря.

#### Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность за сотрудничество, помощь в организации исследований и предоставление образцов биологического материала доктору медицинских наук С. А. Красному, кандидатам медицинских наук С. Л. Полякову и А. И. Ролевичу (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова), кандидату медицинских наук В. Э. Сушинскому (Белорусская медицинская академия последипломного образования).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич П. Н., Чубенко А. В., Лапач С. Н. (2005) **Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация.** *Український медичний часопис.* № 2(46): С. 113–119.
2. Белев Н. Ф. (2004) **Роль генетических факторов в этиопатогенезе рака толстой кишки. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.** Минск, 25–28 мая, 2004. Часть I: С. 64–68.
3. **Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS).** Российская Федерация, 2009. Страновой отчет. 171 с. URL: [http://www.who.int/tobacco/ru\\_tfi\\_gatsrussian\\_countryreport.pdf](http://www.who.int/tobacco/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf) (дата обращения: 13.05.2013).
4. Кужир Т. Д. (2009) **Репарация ДНК при патологии: синдромы хромосомной нестабильности.** *Весці НАН Беларусі, Сер. мед. навук.* № 2: С. 96–102.
5. Поляков С. М., Левин Л. Ф., Шебеко Н. Г., Щербина О. Ф. (2011) **Злокачественные новообразования в Беларуси, 2001–2010** / под ред. М. М. Сачек, О. Г. Суконко, Минск: РНПЦ МТ. 205 с.
6. Andrew A. S., Karagas M. R., Nelson H. H., et al. (2008) **DNA repair polymorphisms modify bladder cancer risk: a multi-factor analytic strategy.** *Hum. Hered.* V. 65: P. 105–118.
7. Arizono K., Osada Y., Kuroda Y. (2008) **DNA repair gene hOGG1 codon 326 and XRCC1 codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population.** *Jpn. J. Clin. Oncol.* V. 38: P. 186–191.
8. Bau D. T., Wu H. C., Chiu C. F., et al. (2007) **Association of XPD polymorphisms with prostate cancer in Taiwanese patients.** *Anticancer Res.* V. 27: P. 2893–2896.
9. Berquist B. R., Singh D. K., Fan J., et al. (2010) **Functional capacity of XRCC1 protein variants identified in DNA repair-deficient Chinese hamster ovary cell lines and the human population.** *Nucleic Acids Res.* V. 38: P. 5023–5035.
10. Best B. P. (2009) **Nuclear DNA damage as a direct cause of aging.** *Rejuvenation Res.* V. 12: P. 199–208.
11. Bonita R., Beaglehole R., Kjellström T. (2006) **Basic Epidemiology.** 2nd Edition. World Health Organization. 212 p.
12. Brem R., Hall J. (2005) **XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells.** *Nucleic Acids Res.* V. 33: P. 2512–2520.
13. Caldecott K. W., Aoufouchi S., Johnson P., Shall S. (1996) **XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro.** *Nucleic Acids Res.* V. 24: P. 4387–4394.
14. Capellá G., Pera G., Sala N., et al. (2008) **DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EUR-GAST study.** *Int. J. Epidemiol.* V. 37: P. 1316–1325.
15. Chang C. H., Hsiao C. F., Chang G. C., et al. (2009 a) **Interactive effect of cigarette smoking with human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 (hOGG1) polymorphisms on the risk of lung cancer: a case-control study in Taiwan.** *Am. J. Epidemiol.* V. 170: P. 695–702.
16. Chang J. S., Wrensch M. R., Hansen H. M., et al. (2009 b) **Base excision repair genes and risk of lung cancer among San Francisco Bay Area Latinos and African-Americans.** *Carcinogenesis.* V. 30: P. 78–87.
17. Chen L., Elahi A., Pow-Sang J., et al. (2003) **Association between polymorphism of human oxoguanine glycosylase 1 and risk of prostate cancer.** *J. Urol.* V. 170: P. 2471–2474.
18. Chen M., Kamat A. M., Huang M., et al. (2007) **High-order interactions among genetic polymorphisms in**

- nucleotide excision repair pathway genes and smoking in modulating bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. V. 28: P. 2160–2165.
19. Cho E.Y., Hildesheim A., Chen C.J., et al. (2003) **Nasopharyngeal carcinoma and genetic polymorphisms of DNA repair enzymes XRCC1 and hOGG1.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1100–1104.
  20. David-Beabes G.L., London S.J. (2001) **Genetic polymorphism of XRCC1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians.** *Lung Cancer.* V. 34: P. 333–339.
  21. De Ruyck K., Szaumkessel M., De Rudder I., et al. (2007) **Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk.** *Mutat. Res.* V. 631: P. 101–110.
  22. Debniak T., Scott R.J., Huzarski T., et al. (2006) **XPD common variants and their association with melanoma and breast cancer risk.** *Breast Cancer Res. Treat.* V. 98: P. 209–215.
  23. Della-Maria J., Hegde M.L., McNeill D.R., et al. (2012) **The interaction between polynucleotide kinase phosphatase and the DNA repair protein XRCC1 is critical for repair of DNA alkylation damage and stable association at DNA damage sites.** *J. Biol. Chem.* V. 287: P. 39233–39244.
  24. Duell E.J., Holly E.A., Bracci P.M., et al. (2002) **A population-based study of the Arg399Gln polymorphism in X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) and risk of pancreatic adenocarcinoma.** *Cancer Res.* V. 62: P. 4630–4636.
  25. Falagan-Lotsch P., Rodrigues M.S., Esteves V., et al. (2009) **XRCC1 gene polymorphisms in a population sample and in women with a family history of breast cancer from Rio de Janeiro (Brazil).** *Genet. Mol. Biol.* V. 32: P. 255–259.
  26. Figueiredo J.C., Knight J.A., Briollais L., et al. (2004) **Polymorphisms XRCC1-R399Q and XRCC3-T241M and the risk of breast cancer at the Ontario site of the Breast Cancer Family Registry.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 13: P. 583–591.
  27. Figueroa J.D., Malats N., Real F.X., et al. (2007) **Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk.** *Hum. Genetics.* V. 121: P. 233–242.
  28. Försti A., Angelini S., Festa F., et al. (2004) **Single nucleotide polymorphisms in breast cancer.** *Oncol. Rep.* V. 11: P. 917–922.
  29. Franekova M., Halasova E., Bukovska E., et al. (2008) **Gene polymorphisms in bladder cancer.** *Urol. Oncol.* V. 26: P. 1–8.
  30. García-Closas M., Malats N., Real F.X., et al. (2006) **Genetic variation in the nucleotide excision repair pathway and bladder cancer risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 536–542.
  31. Goode E.L., Ulrich C.M., Potter J.D. (2002) **Polymorphisms in DNA repair genes and association with cancer risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 1513–1530.
  32. Guan P., Huang D., Yin Z., Zhou B. (2011) **Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with increased lung cancer susceptibility in Asians: a meta-analysis of 18 studies including 7592 cases and 8129 controls.** *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 12: P. 1067–1072.
  33. Haigis M.C., Yankner B.A. (2010) **The aging stress response.** *Mol. Cell.* V. 40: P. 333–344.
  34. Han J., Colditz G.A., Liu J.S., Hunter D.J. (2005) **Genetic variation in XPD, sun exposure, and risk of skin cancer.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 1539–1544.
  35. Han J., Hankinson S.E., De Vivo I., et al. (2003) **A prospective study of XRCC1 haplotypes and their interaction with plasma carotenoids on breast cancer risk.** *Cancer Res.* V. 63: P. 8536–8541.
  36. Hansen R.D., Sørensen M., Tjønneland A., et al. (2007) **XPA A23G, XPC Lys939Gln, XPD Lys 751Gln and XPD Asp312Asn polymorphisms, interactions with smoking, alcohol and dietary factors, and risk of colorectal cancer.** *Mutat. Res.* V. 619: P. 68–80.
  37. Hazra T.K., Das A., Das S., et al. (2007) **Oxidative DNA damage repair in mammalian cells: a new perspective.** *DNA Repair (Amst).* V. 6: P. 470–480.
  38. Hoeijmakers J.H.J. (1995) **Nucleotide excision repair: molecular and clinical implications. DNA Repair Mechanisms: Impact on Human Diseases and Cancer/Ed. Jean-Michel H. Vos. N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer-Verlag. P. 126–150.**
  39. Hou S.M., Fält S., Angelini S., et al. (2002) **The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk.** *Carcinogenesis*. V. 23: P. 599–603.
  40. Hu Z., Ma H., Chen F., et al. (2005) **XRCC1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 38 case-control studies.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 1810–1818.
  41. Huang M., Dinney C.P., Lin X., et al. (2007) **High-order interactions among genetic variants in DNA base excision repair pathway genes and smoking in bladder cancer susceptibility.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 16: P. 84–91.
  42. Huang W.Y., Berndt S.I., Kang D., et al. (2006) **Nucleotide excision repair gene polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma: XPC polymorphisms modify smoking-related risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 306–311.
  43. Hung R.J., Brennan P., Canzian F., et al. (2005) **Large-scale investigation of base excision repair genetic polymorphisms and lung cancer risk in a multi-center study.** *J. Natl. Cancer Inst.* V. 97: P. 567–576.

44. Ito H., Hamajima N., Takezaki T., et al. (2002) A limited association of **OGG1 Ser326Cys** polymorphism for adenocarcinoma of the lung. *J. Epidemiol.* V. 12: P. 258–265.
45. Ito H., Matsuo K., Hamajima N., et al. (2004) Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, **APE1 Asp148Glu** and **XRCC1 Arg399Gln**, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis.* V. 25: P. 1395–1401.
46. Janković S., Radosavljević V. (2007) Risk factors for bladder cancer. *Tumori.* V. 93: P. 4–12.
47. Ji C., Liu Z., Chen H., et al. (2012) An association between **hOGG1 Ser326Cys** polymorphism and the risk of bladder cancer in non-smokers: a meta-analysis. *BMC Cancer.* V. 12: 335.
48. Ji Y.B., Tae K., Lee Y.S., et al. (2010) **XPD** polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in a Korean sample. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* V. 3: P. 42–47.
49. Jiao L., Hassan M.M., Bondy M.L., et al. (2007) The **XPD Asp312Asn** and **Lys751Gln** polymorphisms, corresponding haplotype, and pancreatic cancer risk. *Cancer Lett.* V. 245: P. 61–68.
50. Justenhoven C., Hamann U., Pesch B., et al. (2004) **ERCC2** genotypes and a corresponding haplotype are linked with breast cancer risk in a German population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 13: P. 2059–2064.
51. Karahalil B., Emerce E., Koçer B., et al. (2008) The association of **OGG1 Ser326Cys** polymorphism and urinary 8-OHdG levels with lung cancer susceptibility: a hospital-based case-control study in Turkey. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* V. 59: P. 241–250.
52. Kim E.J., Jeong P., Quan C., et al. (2005) Genotypes of **TNF-alpha**, **VEGF**, **hOGG1**, **GSTM1**, and **GSTT1**: useful determinants for clinical outcome of bladder cancer. *Urology.* V. 65: P. 70–75.
53. Kim S.U., Park S.K., Yoo K.Y., et al. (2002) **XRCC1** genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics.* V. 12: P. 335–338.
54. Kohno T., Kunitoh H., Toyama K., et al. (2006) Association of the **OGG1-Ser326Cys** polymorphism with lung adenocarcinoma risk. *Cancer Sci.* V. 97: P. 724–728.
55. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al. (1998) Genetic polymorphisms and alternative splicing of **hOGG1** gene, that is involved in repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene.* V. 16: P. 3219–3225.
56. Lainé J.P., Mocquet V., Bonfanti M., et al. (2007) Common **XPD (ERCC2)** polymorphisms have no measurable effect on nucleotide excision repair and basal transcription. *DNA Repair (Amst).* V. 6: P. 1264–1270.
57. Lan Q., Mumford J.L., Shen M., et al. (2004) Oxidative damage-related genes **AKR1C3** and **OGG1** modulate risks for lung cancer due to exposure to **PAH-rich** coal combustion emissions. *Carcinogenesis.* V. 25: P. 2177–2181.
58. Lavender N.A., Komolafe O.O., Benford M., et al. (2010) No association between variant DNA repair genes and prostate cancer risk among men of African descent. *Prostate.* V. 70: P. 113–119.
59. Le Marchand L., Donlon T., Lum-Jones A., et al. (2002) Association of the **hOGG1 Ser326Cys** polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 409–412.
60. Lee J.M., Lee Y.C., Yang S.Y., et al. (2001) Genetic polymorphisms of **XRCC1** and risk of the esophageal cancer. *Int. J. Cancer.* V. 95: P. 240–246.
61. Li C., Hu Z., Liu Z., et al. (2006) Polymorphisms in the DNA repair genes **XPC**, **XPD**, and **XPG** and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 2526–2532.
62. Liang G., Xing D., Miao X., et al. (2003) Sequence variations in the DNA repair gene **XPD** and risk of lung cancer in a Chinese population. *Int. J. Cancer.* V. 105: P. 669–673.
63. López-Cima M.F., González-Arriaga P., García-Casto L., et al. (2007) Polymorphisms in **XPC**, **XPD**, **XRCC1**, and **XRCC3** DNA repair genes and lung cancer risk in a population of northern Spain. *BMC Cancer.* V. 7: 162.
64. Lovatt T., Alldersea J., Lear J.T., et al. (2005) Polymorphism in the nuclear excision repair gene **ERCC2/XPD**: association between an exon 6-exon 10 haplotype and susceptibility to cutaneous basal cell carcinoma. *Hum. Mutat.* V. 25: P. 353–359.
65. Matullo G., Dunning A.M., Guarrera S., et al. (2006) DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis.* V. 27: P. 997–1007.
66. Mechanic L.E., Millikan R.C., Player J., et al. (2006) Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, smoking and breast cancer in African Americans and whites: a population-based case-control study. *Carcinogenesis.* V. 27: P. 1377–1385.
67. Metsola K., Kataja V., Sillanpää P., et al. (2005) **XRCC1** and **XPD** genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish case-control study. *Breast Cancer Res.* V. 7: P. 987–997.
68. Misra R.R., Ratnasinghe D., Tangrea J.A., et al. (2003) Polymorphisms in the DNA repair genes **XPD**, **XRCC1**, **XRCC3**, and **APE/ref-1**, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Letters.* V. 191: P. 171–178.
69. Mittal R.D., Mandal R.K., Gangwar R. (2012) Base excision repair pathway genes polymorphism in prostate and bladder cancer risk in North Indian population. *Mech. Ageing Dev.* V. 133: P. 127–132.
70. Miyaishi A., Osawa K., Osawa Y., et al. (2009) **MUTYH Gln324His** gene polymorphism and genetic

- susceptibility for lung cancer in a Japanese population. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* V. 28: 10.
71. Moreno V., Martín M.L., Bosch F.X., et al. (1996) **Combined analysis of matched and unmatched case-control studies: comparison of risk estimates from different studies.** *Am. J. Epidemiol.* V. 143: P. 293–300.
72. Moullan N., Cox D.G., Angèle S., et al. (2003) **Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1, breast cancer risk, and response to radiotherapy.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1168–1174.
73. Narter K.F., Ergen A., Agaçhan B., et al. (2009) **Bladder cancer and polymorphisms of DNA repair genes (XRCC1, XRCC3, XPD, XPG, APE1, hOGG1).** *Anti-cancer Res.* V. 29: P. 1389–1393.
74. Nelson H.H., Kelsey K.T., Mott L.A., Karagas M.R. (2002) **The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction.** *Cancer Res.* V. 62: P. 152–155.
75. Nock N.L., Cicek M.S., Li L., et al. (2006) **Polymorphisms in estrogen bioactivation, detoxification and oxidative DNA base excision repair genes and prostate cancer risk.** *Carcinogenesis.* V. 27: P. 1842–1848.
76. Okasaka T., Matsuo K., Suzuki T., et al. (2009) **hOGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer by histological type.** *J. Hum. Genet.* V. 54: P. 739–745.
77. Pakakasama S., Sirirat T., Kanchanachumpol S., et al. (2007) **Genetic polymorphisms and haplotypes of DNA repair genes in childhood acute lymphoblastic leukemia.** *Pediatr. Blood Cancer.* V. 48: P. 16–20.
78. Park J., Chen L., Tockman M.S., et al. (2004) **The human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 (hOGG1) DNA repair enzyme and its association with lung cancer risk.** *Pharmacogenetics.* V. 14: P. 103–109.
79. Park J.Y., Lee S.Y., Jeon H.S., et al. (2002) **Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 23–27.
80. Peltomäki P. (2001) **Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer.** *Hum. Mol. Genet.* V. 10: P. 735–740.
81. Qian B., Zhang H., Zhang L., et al. (2011) **Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk.** *Lung Cancer.* V. 73: P. 138–146.
82. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. (1989) **Isolation of high-molecular-weight DNA from mammalian cells.** *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* 2nd ed., Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. P. 9.14–9.23.
83. Sanyal S., Festa F., Sakano S., et al. (2004) **Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer.** *Carcinogenesis.* V. 25: P. 729–734.
84. Savina N.V., Smal M.P., Kuzhir T.D., et al. (2012) **DNA-damage response associated with occupational exposure, age and chronic inflammation in workers in the automotive industry.** *Mutat. Res.* V. 748: P. 21–28.
85. Schabath M.B., Delclos G.L., Grossman H.B., et al. (2005) **Polymorphisms in XPD exons 10 and 23 and bladder cancer risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 878–884.
86. Settheetham-Ishida W., Yuenyao P., Natphopsuk S., et al. (2011) **Genetic risk of DNA repair gene polymorphisms (XRCC1 and XRCC3) for high risk human papillomavirus negative cervical cancer in Northeast Thailand.** *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 12: P. 963–966.
87. Shen M.R., Jones I.M., Mohrenweiser H. (1998) **Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans.** *Cancer Res.* V. 58: P. 604–608.
88. Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., et al. (2003) **A population-based case-control study of the Arg399Gln polymorphism in DNA repair gene XRCC1 and risk of breast cancer.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1462–1467.
89. Smith T.R., Levine E.A., Perrier N.D., et al. (2003) **DNA-repair genetic polymorphisms and breast cancer risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1200–1204.
90. Sørensen M., Raaschou-Nielsen O., Hansen R.D., et al. (2006) **Interactions between the OGG1 Ser326-Cys polymorphism and intake of fruit and vegetables in relation to lung cancer.** *Free Radic. Res.* V. 40: P. 885–891.
91. Sugimura H., Kohno T., Wakai K., et al. (1999) **hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 8: P. 669–674.
92. Teebor G.W., 1995. **Excision base repair. DNA Repair Mechanisms: Impact on Human Diseases and Cancer/Ed. Jean-Michel H. Vos. N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer Verlag. P. 99–123.**
93. Tudek B. (2007) **Base excision repair modulation as a risk factor for human cancers.** *Mol. Aspects Med.* V. 28: P. 258–275.
94. Turner N., Tutt A., Ashworth A. (2005) **Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours.** *Curr. Opin. Pharmacol.* V. 5: P. 388–393.
95. Tutt A., Ashworth A. (2002) **The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition.** *Trends Mol. Med.* V. 8: P. 571–576.
96. Vodicka P., Stetina R., Polakova V., et al. (2007) **Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects.** *Carcinogenesis.* V. 28: P. 657–664.
97. Wang F., Chang D., Hu F.L., et al. (2008) **DNA repair gene XPD polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis based on 56 case-control studies.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 17: P. 507–517.

98. Wang W., Wu Y.J., Wu Y.M. (2005) **Genetic polymorphism in hOGG1 and susceptibility to lung cancer.** *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis*. V. 17: P. 101–103.
99. Wei B., Zhou Y., Xu Z., et al. (2011) **The effect of hOGG1 Ser326Cys polymorphism on cancer risk: evidence from a meta-analysis.** *PLoS One*. V. 6: e27545. doi: 10.1371/journal.pone.0027545.
100. Weiss J. M., Goode E. L., Ladiges W. C., Ulrich C. M. (2005 a) **Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature.** *Mol. Carcinog.* V. 42: P. 127–141.
101. Weiss J. M., Weiss N. S., Ulrich C. M., et al. (2005 b) **Interindividual variation in nucleotide excision repair genes and risk of endometrial cancer.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 2524–2530.
102. Wikman H., Risch A., Klimek F., et al. (2000) **hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): significance for lung cancer susceptibility in a caucasian population.** *Int. J. Cancer.* V. 88: P. 932–937.
103. Wu X., Gu J., Grossman H. B., et al. (2006) **Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes.** *Am. J. Hum. Genet.* V. 78: P. 464–479.
104. Xing D., Qi J., Miao X., et al. (2002) **Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population.** *Int. J. Cancer.* Vol. 100: P. 600–605.
105. Yamane A., Kohno T., Ito K., et al. (2004) **Differential ability of polymorphic OGG1 proteins to suppress mutagenesis induced by 8-hydroxyguanine in human cell in vivo.** *Carcinogenesis*. V. 25: P. 1689–1694.
106. Ye W., Kumar R., Bacova G., et al. (2006) **The XPD 751Gln allele is associated with an increased risk for esophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study in Sweden.** *Carcinogenesis*. V. 27: P. 1835–1841.
107. Yu H. P., Wang X. L., Sun X., et al. (2004) **Polymorphisms in the DNA repair gene XPD and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma.** *Cancer Genet. Cytogenet.* V. 154: P. 10–15.
108. Yu M. W., Yang S. Y., Pan I. J., et al. (2003) **Polymorphisms in XRCC1 and glutathione S-transferase genes and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma.** *J. Natl. Cancer Inst.* V. 95: P. 1485–1488.
109. Yun S. J., Ha Y. S., Chae Y., et al. (2012) **The hOGG1 mutant genotype is associated with prostate cancer susceptibility and aggressive clinicopathological characteristics in the Korean population.** *Ann. Oncol.* V. 23: P. 401–405.
110. Zhang J., Dhakal I. B., Greene G., et al. (2010) **Polymorphisms in hOGG1 and XRCC1 and risk of prostate cancer: effects modified by plasma antioxidants.** *Urology*. V. 75: P. 779–785.
111. Zhang X., Miao X., Liang G., et al. (2005) **Polymorphisms in DNA base excision repair genes ADPRT and XRCC1 and risk of lung cancer.** *Cancer Res.* V. 65: P. 722–726.
112. Zhong D., Li G., Long J., et al. (2012 a) **The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and increased lung cancer susceptibility in Caucasians: an updated meta-analysis.** *Sci. Rep.* V. 2: 548. doi: 10.1038/srep00548.
113. Zhong D. Y., Chu H. Y., Wang M. L., et al. (2012 b) **Meta-analysis demonstrates lack of association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with bladder cancer risk.** *Genet. Mol. Res.* V. 11: P. 3490–3496.
114. Zhou W., Liu G., Miller D. P., et al. (2002) **Gene-environment interaction for the ERCC2 polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer.** *Cancer Res.* V. 62: P. 1377–1381.
115. Zhou W., Liu G., Miller D. P., et al. (2003) **Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk.** *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 359–365.

**POLYMORPHISM OF EXCISION REPAIR GENES XPD, XRCC1, hOGG1 IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS AND ITS IMPACT ON CARCINOGENESIS**

Ramaniuk V. P., Nikitchenko N. V., Savina N. V., Kuzhir T. D., Goncharova R. I.

✿ **SUMMARY: Background.** DNA damage and induced mutational events are known to contribute notably to carcinogenesis, so the study of excision repair gene polymorphisms and their association with cancer risk is of great interest and importance. **Materials and Methods.** Excision repair gene polymorphisms (XRCC1 Arg399Gln, hOGG1 Ser326Cys, XPD Asp312Asn) were analyzed using a PCR-RFLP method in the group of bladder cancer (BC) patients compared to clinically healthy individuals. **Results.** In the healthy population, the frequencies of the minor alleles of XPD 312, XRCC1 399, hOGG1 326 genes were 42,1 %, 35,4 % and 24,4 %, respectively, i. e., in the range of values observed in Caucasian populations. The frequencies of genotypes/alleles in the group of BC patients did not differ from those in the control group. However, the frequency of Asn allele of XPD gene was significantly higher in men with BC recurrences as compared to primary tumors. The cancer risk was decreased in carriers of combined Asp/Asp, Arg/Arg, Ser/Ser genotypes of XPD, XRCC1 and hOGG1 genes ( $OR_{95\%CI} = 0,46 [0,23 - 0,91]$   $p = 0,024$  and  $OR_{95\%CI} = 0,42 [0,18 - 0,98]$   $p = 0,045$  for combination of two and three genes, respectively). **Conclusion.** In Belarus, the frequencies of the XPD, XRCC1 and hOGG1 minor alleles are similar to those in Caucasian populations. Although single nucleotide polymorphisms investigated did not affect the risk of bladder cancer, the risk of cancer recurrence was increased in carriers of the XPD Asn allele. Combined homozygous wild type alleles of indicated excision repair genes appeared to possess a protective effect against carcinogenesis.

✿ **KEY WORDS:** DNA excision repair; repair genes *XPD*, *XRCC1*, *hOGG1*; polymorphisms; bladder cancer.

✿ **REFERENCES (TRANSLITERATED)**

1. Andrew A. S., Karagas M. R., Nelson H. H., et al. (2008) *Hum. Hered.* V. 65: P. 105–118.
2. Arizono K., Osada Y., Kuroda Y. (2008) *Jpn. J. Clin. Oncol.* V. 38: P. 186–191.
3. Babich P. N., Chubenko A. V., Lapach S. N. (2005) **Primenenie sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobshchenie tret'e. Otnoshenie shansov: ponyatie, vychislenie i interpretatsiya [Application of modern statistical methods in practice of clinical researches. Series 3. Odds ratio: concept, calculation and interpretation].** *Ukrains'kiy medichniy chasopis.* V. 2(46): P. 113–119.
4. Bau D. T., Wu H. C., Chiu C. F., et al. (2007) *Anticancer Res.* V. 27: P. 2893–2896.
5. Belev N. F. (2004) **Rol' geneticheskikh faktorov v etiopatogeneze raka tolstoy kishki [The role of genetic factors in the etiopathogenesis of colon cancer].** *Materialy III s"ezda onkologov i radiologov SNG.* Minsk, 25–28 May, 2004. Part I. P. 64–68.
6. Berquist B. R., Singh D. K., Fan J., et al. (2010) *Nucleic Acids Res.* V. 38: P. 5023–5035.
7. Best B. P. (2009) *Rejuvenation Res.* V. 12: P. 199–208.
8. Bonita R., Beaglehole R., Kjellström T. (2006) *Basic Epidemiology.* 2nd ed. World Health Organization.
9. Brem R., Hall J. (2005) *Nucleic Acids Res.* V. 33: P. 2512–2520.
10. Caldecott K. W., Aoufouchi S., Johnson P., Shall S. (1996) *Nucleic Acids Res.* V. 24: P. 4387–4394.
11. Capellá G., Pera G., Sala N., et al. (2008) *Int. J. Epidemiol.* V. 37: P. 1316–1325.
12. Chang C. H., Hsiao C. F., Chang G. C., et al. (2009) *Am. J. Epidemiol.* V. 170: P. 695–702.
13. Chang J. S., Wrensch M. R., Hansen H. M., et al. (2009) *Carcinogenesis.* V. 30: P. 78–87.
14. Chen L., Elahi A., Pow-Sang J., et al. (2003) *J. Urol.* V. 170: P. 2471–2474.
15. Chen M., Kamat A. M., Huang M., et al. (2007) *Carcinogenesis.* V. 28: P. 2160–2165.
16. Cho E. Y., Hildesheim A., Chen C. J., et al. (2003) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1100–1104.
17. David-Beabes G. L., London S. J. (2001) *Lung Cancer.* V. 34: P. 333–339.
18. De Ruyck K., Szaumkessel M., De Rudder I., et al. (2007) *Mutat. Res.* V. 631: P. 101–110.
19. Debniak T., Scott R. J., Huzarski T., et al. (2006) *Breast Cancer Res. Treat.* V. 98: P. 209–215.
20. Della-Maria J., Hegde M. L., McNeill D. R., et al. (2012) *J. Biol. Chem.* V. 287: P. 39233–39244.
21. Duell E. J., Holly E. A., Bracci P. M., et al. (2002) *Cancer Res.* V. 62: P. 4630–4636.
22. Falagan-Lotsch P., Rodrigues M. S., Esteves V., et al. (2009) *Genet. Mol. Biol.* V. 32: P. 255–259.
23. Figueiredo J. C., Knight J. A., Briollais L., et al. (2004) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 13: P. 583–591.
24. Figueroa J. D., Malats N., Real F. X., et al. (2007) *Hum Genet.* V. 121: P. 233–242.
25. Försti A., Angelini S., Festa F., et al. (2004) *Oncol. Rep.* V. 11: P. 917–922.
26. Franekova M., Halasova E., Bukovska E., et al. (2008) *Urol. Oncol.* V. 26: P. 1–8.
27. Garcia-Closas M., Malats N., Real F. X., et al. (2006) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 536–542.
28. **Global'nyy opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka [Global questionnaire of adult population on tobacco consumption].** GATS. Russian Federation (2009) Country report. Cited 13.05.2013. URL: [http://www.who.int/tobacco/ru\\_tfi\\_gatsrussian\\_countryreport.pdf](http://www.who.int/tobacco/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf).
29. Goode E. L., Ulrich C. M., Potter J. D. (2000) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 1513–1530.
30. Guan P., Huang D., Yin Z., Zhou B. (2011) *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 12: P. 1067–1072.
31. Haigis M. C., Yankner B. A. (2010) *Mol. Cell.* V. 40: P. 333–344.
32. Han J., Colditz G. A., Liu J. S., Hunter D. J. (2005) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 1539–1544.
33. Han J., Hankinson S. E., De Vivo I., et al. (2003) *Cancer Res.* V. 63: P. 8536–8541.
34. Hansen R. D., Sørensen M., Tjønneland A., et al. (2007) *Mutat. Res.* V. 619: P. 68–80.
35. Hazra T. K., Das A., Das S., et al. (2007) *DNA Repair (Amst).* V. 6: P. 470–480.
36. Hoeijmakers J. H. J. (1995) *DNA Repair Mechanisms: Impact on Human Diseases and Cancer* Ed. Jean-Michel H. Vos. N. Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer-Verlag. P. 126–150.
37. Hou S. M., Fält S., Angelini S., et al. (2002) *Carcinogenesis.* V. 23: P. 599–603.
38. Hu Z., Ma H., Chen F., et al. (2005) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 1810–1818.
39. Huang M., Dinney C. P., Lin X., et al. (2007) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 16: P. 84–91.
40. Huang W. Y., Berndt S. I., Kang D., et al. (2006) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 306–311.
41. Hung R. J., Brennan P., Canzian F., et al. (2005) *J. Natl. Cancer Inst.* V. 97: P. 567–576.
42. Ito H., Hamajima N., Takezaki T., et al. (2002) *J. Epidemiol.* V. 12: P. 258–265.
43. Ito H., Matsuo K., Hamajima N., et al. (2004) *Carcinogenesis.* V. 25: P. 1395–1401.
44. Janković S., Radosavljević V. (2007) *Tumori.* V. 93: P. 4–12.

45. Ji C., Liu Z., Chen H., et al. (2012) *BMC Cancer*. V. 12: 335.
46. Ji Y.B., Tae K., Lee Y.S., et al. (2010) *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* V. 3: P. 42–47.
47. Jiao L., Hassan M.M., Bondy M.L., et al. (2007) *Cancer Lett.* V. 245: P. 61–68.
48. Justenhoven C., Hamann U., Pesch B., et al. (2004) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 13: P. 2059–2064.
49. Karahalil B., Emerce E., Koçer B., et al. (2008) *Arh. Hig. Rada Toksikol.* V. 59: P. 241–250.
50. Kim E.J., Jeong P., Quan C., et al. (2005) *Urology*. V. 65: P. 70–75.
51. Kim S.U., Park S.K., Yoo K.Y., et al. (2002) *Pharmacogenetics*. V. 12: P. 335–338.
52. Kohno T., Kunitoh H., Toyama K., et al. (2006) *Cancer Sci.* V. 97: P. 724–728.
53. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M., et al. (1998) *Oncogene*. V. 16: P. 3219–3225.
54. Kuzhir T.D. (2009) **Репаративная ДНК при патологии: синдромы хромосомной нестабильности [DNA repair in pathology: chromosome instability syndromes]** *Vestsi NAN Belarusi, Ser. med. navuk.* N 2: P. 96–102.
55. Lainé J.P., Mocquet V., Bonfanti M., et al. (2007) *DNA Repair (Amst)*. V. 6: P. 1264–1270.
56. Lan Q., Mumford J.L., Shen M., et al. (2004) *Carcinogenesis*. V. 25: P. 2177–2181.
57. Lavender N.A., Komolafe O.O., Benford M., et al. (2010) *Prostate*. V. 70: P. 113–119.
58. Le Marchand L., Donlon T., Lum-Jones A., et al. (2002) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 409–412.
59. Lee J.M., Lee Y.C., Yang S.Y., et al. (2001) *Int. J. Cancer*. V. 95: P. 240–246.
60. Li C., Hu Z., Liu Z., et al. (2006) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 15: P. 2526–2532.
61. Liang G., Xing D., Miao X., et al. (2003) *Int. J. Cancer*. V. 105: P. 669–673.
62. López-Cima M.F., González-Arriaga P., García-Casto L., et al. (2007) *BMC Cancer*. V. 7: P. 162.
63. Lovatt T., Aldersea J., Lear J.T., et al. (2005) *Hum. Mutat.* V. 25: P. 353–359.
64. Matullo G., Dunning A.M., Guarrera S., et al. (2006) *Carcinogenesis*. V. 27: P. 997–1007.
65. Mechanic L.E., Millikan R.C., Player J., et al. (2006) *Carcinogenesis*. V. 27: P. 1377–1385.
66. Metsola K., Kataja V., Sillanpää P., et al. (2005) *Breast Cancer Res.* V. 7: P. 987–997.
67. Misra R.R., Ratnasinghe D., Tangrea J.A., et al. (2003) *Cancer Letters*. V. 191: P. 171–178.
68. Mittal R.D., Mandal R.K., Gangwar R. (2012) *Mech. Ageing Dev.* V. 133: P. 127–132.
69. Miyaishi A., Osawa K., Osawa Y., et al. (2009) *J. Exp. Clin. Cancer Res.* V. 28: P. 10.
70. Moreno V., Martín M.L., Bosch F.X., et al. (1996) *Am. J. Epidemiol.* V. 143: P. 293–300.
71. Moullan N., Cox D.G., Angèle S., et al. (2003) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1168–1174.
72. Narter K.F., Ergen A., Agaçhan B., et al. (2009) *Anticancer Res.* V. 29: P. 1389–1393.
73. Nelson H.H., Kelsey K.T., Mott L.A., Karagas M.R. (2002) *Cancer Res.* V. 62: P. 152–155.
74. Nock N.L., Cicek M.S., Li L., et al. (2006) *Carcinogenesis*. V. 27: P. 1842–1848.
75. Okasaka T., Matsuo K., Suzuki T., et al. (2009) *J. Hum. Genet.* V. 54: P. 739–745.
76. Pakakasama S., Sirirat T., Kanchanachumpol S., et al. (2007) *Pediatr. Blood Cancer*. V. 48: P. 16–20.
77. Park J., Chen L., Tockman M.S., et al. (2004) *Pharmacogenetics*. V. 14: P. 103–109.
78. Park J.Y., Lee S.Y., Jeon H.S., et al. (2002) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 11: P. 23–27.
79. Peltomäki P. (2001) *Human Molecular Genetics* V. 10: P. 735–740.
80. Polyakov S.M., Levin L.F., Shebeko N.G., Shcherbina O.F. (2011) **Злокачественные новообразования в Беларуси. [Malignant neoplasms in Belarus]** In: M.M. Sachek, O.G. Sukonko, editor, Minsk: BelCMT.
81. Qian B., Zhang H., Zhang L., et al. (2011) *Lung Cancer*. V. 73: P. 138–146.
82. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press: P. 9.14–9.23.
83. Sanyal S., Festa F., Sakano S., et al. (2004) *Carcinogenesis*. V. 25: P. 729–734.
84. Savina N.V., Smal M.P., Kuzhir T.D., et al. (2012) *Mutat. Res.* V. 748: P. 21–28.
85. Schabath M.B., Delclos G.L., Grossman H.B., et al. (2005) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 878–884.
86. Settheetham-Ishida W., Yuenyao P., Natphop-suk S., et al. (2011) *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 12: P. 963–966.
87. Shen M.R., Jones I.M., Mohrenweiser H. (1998) *Cancer Res.* V. 58: P. 604–608.
88. Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., et al. (2003) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1462–1467.
89. Smith T.R., Levine E.A., Perrier N.D., et al. (2003) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 1200–1204.
90. Sørensen M., Raaschou-Nielsen O., Hansen R.D., et al. (2006) *Free Radic. Res.* V. 40: P. 885–891.
91. Sugimura H., Kohno T., Wakai K., et al. (1999) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 8: P. 669–674.
92. Teebor G.W. (1995) *DNA Repair Mechanisms: Impact on Human Diseases and Cancer* / Ed. Jean-Michel H. Vos. N.Y., Berlin, Heidelberg, Paris: Springer Verlag. P. 99–123.

93. Tudek B. (2007) *Mol. Aspects Med.* V. 28: P. 258–275.
94. Turner N., Tutt A., Ashworth A. (2005) *Curr. Opin. Pharmacol.* V. 5: P. 388–393.
95. Tutt A., Ashworth A. (2002) *Trends Mol. Med.* V. 8: P. 571–576.
96. Vodicka P., Stetina R., Polakova V., et al. (2007) *Carcinogenesis.* V. 28: P. 657–664.
97. Wang F., Chang D., Hu F.L., et al. (2008) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 17: P. 507–517.
98. Wang W., Wu Y.J., Wu Y.M. (2005) *Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis.* V. 17: P. 101–103.
99. Wei B., Zhou Y., Xu Z., et al. (2011) *PLoS One.* Posted: 17.11.2011, cited 12.05.2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0027545.
100. Weiss J.M., Goode E.L., Ladiges W.C., Ulrich C.M., (2005 a) *Mol. Carcinog.* V. 42: P. 127–141.
101. Weiss J.M., Weiss N.S., Ulrich C.M., et al. (2005) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 14: P. 2524–2530.
102. Wikman H., Risch A., Klimek F., et al. (2000) *Int. J. Cancer.* V. 88: P. 932–937.
103. Wu X., Gu J., Grossman H.B., et al. (2006) *Am. J. Hum. Genet.* V. 78: P. 464–479.
104. Xing D., Qi J., Miao X., et al. (2002) *Int. J. Cancer.* V. 100: P. 600–605.
105. Yamane A., Kohno T., Ito K., et al. (2004) *Carcinogenesis.* V. 25: P. 1689–1694.
106. Ye W., Kumar R., Bacova G., et al. (2006) *Carcinogenesis.* V. 27: P. 1835–1841.
107. Yu H.P., Wang X.L., Sun X., et al. (2004) *Cancer Genet. Cytogenet.* V. 154: P. 10–15.
108. Yu M.W., Yang S.Y., Pan I.J., et al. (2003) *J. Natl. Cancer Inst.* V. 95: P. 1485–1488.
109. Yun S.J., Ha Y.S., Chae Y., et al. (2012) *Ann. Oncol.* V. 23: P. 401–405.
110. Zhang J., Dhakal I.B., Greene G., et al. (2010) *Urology.* V. 75: P. 779–785.
111. Zhang X., Miao X., Liang G., et al. (2005) *Cancer Res.* V. 65: P. 722–726.
112. Zhong D., Li G., Long J., et al. (2012) *Sci. Rep.* V. 2: 548. Posted 31.07.2012, cited 12.05.2013. DOI: 10.1038/srep00548.
113. Zhong D.Y., Chu H.Y., Wang M.L., et al. (2012) *Genet. Mol. Res.* V. 11: P. 3490–3496.
114. Zhou W., Liu G., Miller D.P., et al. (2002) *Cancer Res.* V. 62: P. 1377–1381.
115. Zhou W., Liu G., Miller D.P., et al. (2003) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* V. 12: P. 359–365.

✿ Информация об авторах

**Романюк Ольга Петровна** — младший научный сотрудник. Лаборатория генетической безопасности. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 220072, Минск, ул. Академическая, д. 27. E-mail: V.Ramaniuk@igc.bas-net.by.

**Никитченко Наталья Васильевна** — научный сотрудник. Лаборатория генетической безопасности. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 220072, Минск, ул. Академическая, д. 27. E-mail: N.Nikitchenko@igc.bas-net.by.

**Савина Наталья Викторовна** — научный сотрудник. Лаборатория генетической безопасности. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 220072, Минск, ул. Академическая, д. 27. E-mail: N.Savina@igc.bas-net.by.

**Кужир Татьяна Дановна** — д. б. н., главный научный сотрудник. Лаборатория генетической безопасности. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 220072, Минск, ул. Академическая, д. 27. E-mail: T.Kuzhir@igc.bas-net.by.

**Гончарова Роза Иосифовна** — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией. Лаборатория генетической безопасности. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 220072, Минск, ул. Академическая, д. 27. E-mail: R.Goncharova@igc.bas-net.by.

**Ramaniuk Volha Petrovna** — Junior Researcher. Laboratory of Genetic Safety. Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus. 220072, Minsk, Academicheskaya St., 27. Republic of Belarus. E-mail: V.Ramaniuk@igc.bas-net.by.

**Nikitchenko Natalya Vasilyevna** — Researcher. Laboratory of Genetic Safety. Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus. 220072, Minsk, Academicheskaya St., 27. Republic of Belarus. E-mail: N.Nikitchenko@igc.bas-net.by.

**Savina Natalya Viktorovna** — Researcher. Laboratory of Genetic Safety. Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus. 220072, Minsk, Academicheskaya St., 27. Republic of Belarus. E-mail: N.Savina@igc.bas-net.by.

**Kuzhir Tatyana Danovna** — Leading Researcher, Dr. Sci. Laboratory of Genetic Safety. Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus. 220072, Minsk, Academicheskaya St., 27. Republic of Belarus. E-mail: T.Kuzhir@igc.bas-net.by.

**Goncharova Roza Iosifovna** — Head of the laboratory, Dr. Sci., Professor. Laboratory of Genetic Safety. Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus. 220072, Minsk, Academicheskaya St., 27. Republic of Belarus. E-mail: R.Goncharova@igc.bas-net.by.