

Е.А. Блинова^{1,2}, А.В. Кореченкова¹, М.А. Янишевская¹, А.В. Аклев^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

² Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Е.А. Блинова, e-mail: blinova@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Эффективность процессов восстановления целостности ДНК после радиационного воздействия может зависеть от наследственных вариаций генов репарации, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом. Нарушения или даже несостоятельность процессов восстановления запускают каскад реакций, приводящих к нестабильности генома и онкогенной трансформации клетки. **Цель:** Исследование связи однонуклеотидного полиморфизма в генах, эксцизионной репарации нуклеотидов (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), репарации АП сайтов (*APEX* rs1130409), гомологичной рекомбинации (*XRCC3* rs861539), репарации одноцепочечных разрывов ДНК (*XRCC1* rs25487) и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) с риском развития злокачественных новообразований различных локализаций у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Материал и методы: Исследование проводилось у 861 чел., подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию, из которых 274 человека имели злокачественные новообразования различной локализации и 587 чел. составили группу сравнения (облученные лица без ЗНО). Средняя накопленная доза облучения красного костного мозга (ККМ) в группе людей с ЗНО составила $561,65 \pm 25,31$ мГр, и $543,14 \pm 36,06$ мГр в группе сравнения. Генотипирование полиморфных локусов rs13181, rs2228001, rs1130409, rs861539, rs25487, rs1136410, rs2075685 проводили методом ПЦР «в реальном времени». Ассоциация полиморфных локусов с рисками развития ЗНО устанавливалась по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для оценки межгенных взаимодействий использовали метод снижения риска многофакторной размерности.

Результаты: Полиморфизм гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК rs25487 (*XRCC1*) ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО как в объединенной группе обследованных лиц (ОШ=1,79 (1,12–2,87), $p=0,01$), так и в группе славян (ОШ = 2,26; 95 % ДИ 1,06–4,81; $p=0,03$). Полиморфизм гена участвующего в гомологичной рекомбинации rs861539 (*XRCC3*), в соответствии с рецессивной моделью ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО в объединенной группе (ОШ = 0,25 (0,15–0,41; $p<0,00001$), а также в группе славян (ОШ = 0,28 (0,13–0,60); $p<0,0001$) и в группе тюрков (ОШ = 0,22 (0,11–0,44; $p<0,0001$). Модель межфакторных взаимодействий позволила установить протективный эффект в отношении риск развития ЗНО у носителей полиморфных локусов rs861539 гена *XRCC3* и rs1130409 гена *APEX1* ($p<0,001$).

Ключевые слова: хроническое облучение, однонуклеотидный полиморфизм, гены репарации, злокачественное новообразование

Для цитирования: Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Янишевская М.А., Аклев А.В. Влияние полиморфизма генов репарации на риск развития злокачественных новообразований после хронического радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 53–58. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

Е.А. Blinova^{1,2}, А.В. Korechenkova¹, М.А. Yanishevskaya¹, А.В. Akleyev^{1,2}

Effect of Repair Gene Polymorphism on the Risk of Malignant Neoplasm Development after Chronic Radiation Exposure

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Blinova, e-mail: blinova@urcrm.ru

ABSTRACT

The efficiency of DNA integrity repair processes after radiation exposure may depend on hereditary variations of repair genes caused by single nucleotide polymorphisms. Disturbances or even failure of repair processes trigger a chain of reactions leading to genome instability and oncogenic transformation of the cell.

Purpose: To investigate the association of single nucleotide polymorphism in genes of nucleotide excision repair (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), AP site repair (*APEX* rs1130409), homologous recombination (*XRCC3* rs861539), single-strand DNA break repair (*XRCC1* rs25487), and double-strand DNA break repair (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) with the risk of malignant neoplasm development of various localisations in chronically exposed persons.

Material and methods: The study was conducted in 861 individuals who were exposed to chronic low dose rate radiation. 274 people of which had malignant neoplasms (MN) of various localisations and 587 people made up the comparison group (exposed persons without MN). The mean accumulated dose to red bone marrow (RBM) in the group of people with MN was 561.65 ± 25.31 mGy, while in the comparison group it was 543.14 ± 36.06 mGy. Genotyping of polymorphic loci rs13181, rs2228001, rs1130409, rs861539, rs25487, rs1136410, and rs2075685 was performed by real-time PCR. The association of polymorphic loci with the risk of MN development was determined by the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95 % CI). A multifactor dimensionality reduction method was used to assess intergenic interactions.

Results: Single-stranded DNA break repair gene rs25487 (*XRCC1*) polymorphism in accordance with the dominant model is associated with an increased risk of MN development in the combined group of the examined persons (OR=1.79 (1.12–2.87), $p=0.01$). The polymorphism of the gene involved in homologous recombination rs861539 (*XRCC3*) in accordance with the recessive model is associated with a reduced risk of MN development both in the combined group of exposed persons (OR = 0.25 (0.15–0.41; $p<0.00001$), and separately in the group of the Slavs (OR = 0.28 (0.13–0.60); $p<0.0001$) and in the group of the Turks (OR = 0.22 (0.11–0.44; $p<0.0001$). The model of interfactorial interactions allowed us to establish a protective effect with respect to the risk of MN development in carriers of polymorphic loci rs861539 of *XRCC3* gene and rs1130409 of *APEX1* gene ($p<0.001$).

Keywords: chronic radiation exposure, single nucleotide polymorphism, repair genes, malignant neoplasm

For citation: Blinova EA, Korechenkova AV, Yanishevskaya MA, Akleyev AV. Effect of Repair Gene Polymorphism on the Risk of Malignant Neoplasm Development after Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):53–58. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-53-58

Введение

Повреждения ДНК могут возникать как в результате нормальной метаболической деятельности клеток, так и вследствие воздействия экзогенных факторов окружающей среды. Например, в клетках ежедневно могут возникать порядка 70 тыс. повреждений ДНК, большинство из которых представляют собой однонитевые разрывы [1]. Восстановление повреждений ДНК определяется биохимическими и молекулярно-биологическими процессами, включающими в себя: распознавание повреждений ДНК, передачу сигналов, рекрутирование к месту повреждения специфических ферментов и белков с последующей активацией каскада биологических реакций [2].

Ионизирующее излучение вызывает повреждения различных типов, как прямым путем, так и косвенным. В случае прямого повреждения происходят разрывы химических связей, которые вызывают опасные кластерные повреждения и двухцепочечные разрывы ДНК. Косвенный механизм вследствие образования активных форм кислорода и других свободных радикалов обуславливает в основном повреждения оснований и сахаров, модификации гуанина с образованием 7,8-дигидро-8-оксо-2' дизоксигуанозина (8-ОН-dG), а также различные сшивки ДНК [3].

Современные достижения молекулярной биологии позволили расширить понимание биологических процессов, связанных с развитием патологий. Эти процессы включают в себя не только нарушения в аминокислотной последовательности белка, но и изменения в транскрипционной активности генов, репликации и экспрессии белков, эпигенетические модификации.

Во многом эффективность процессов восстановления целостности ДНК будет зависеть от наследственных вариаций генов репарации, которые могут быть обусловлены однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП). В зависимости от места расположения ОНП приводят к замене аминокислоты в последовательности белка, что отражается на его ферментативной активности, стабильности, эффективности сродства лиганда, фолдинге и особенности формирования третичной структуры [4]. Кроме того, ОНП могут модифицировать уровень экспрессии белка посредством влияния на вторичную структуру зрелой мРНК, а также влиять на стабильность и сплайсинг мРНК [5].

В связи с вышесказанным, целью работы было исследование связи однонуклеотидного полиморфизма в генах, эксцизионной репарации нуклеотидов (*ERCC2* rs13181, *XPC* rs2228001), репарации АП сайтов (*APEX* rs1130409), гомологичной рекомбинации (*XRCC3* rs861539), репарации одноцепочечных разрывов ДНК (*XRCC1* rs25487) и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*PARP* rs1136410, *XRCC4* rs2075685) с риском развития злокачественных новообразований различных локализаций у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Настоящее исследование является продолжением цикла работ, посвященных опухолеогенной генетически детерминированной индивидуальной радиочувствительности человека. Ранее была показана связь полиморфных участков rs1052133 гена репарации *OGG1*, rs2279744 гена регуляции клеточного цикла *MDM2* и rs1801270 гена *CDKN1A* с риском развития ЗНО у людей, подвергшихся радиационному облучению [6].

Материал и методы

Исследование полиморфных локусов rs25487 (*XRCC1*), rs2075685 (*XRCC4*), rs861539 (*XRCC3*), rs13181 (*ERCC2*), rs1130409 (*APEX*), rs2228001 (*XPC*), rs1136410 (*PARP*) проводилось у лиц, подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному воздействию вследствие проживания на радиоактивно загрязненных территориях вдоль реки Течи [7]. Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование в клиническом отделении Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России в период с 2003 по 2023 гг., у них забирались образцы крови в банк тканей УНПЦ РМ. Все обследованные пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия на проведение исследования и забор биологического материала в банк тканей, согласованного с этическим комитетом УНПЦ РМ.

Для всех обследованных лиц были рассчитаны индивидуальные поглощенные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) с использованием дозиметрической системы Techa River Dosimetry System (TRDS 2016) [8].

Общее количество обследованных для анализа связи полиморфных локусов с риском развития ЗНО составило 861 чел., которые были поделены на две группы: 1) лица, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию на р. Тече без ЗНО – 587 чел.; 2) лица, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию на р. Тече, имеющие в анамнезе ЗНО различной локализации – 274 чел. Подробная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1. Обследованные группы сопоставимы по возрасту, полу и этническому составу. Средняя накопленная доза облучения ККМ в группе лиц без ЗНО и в группе лиц, имеющих в анамнезе ЗНО, также статистически значимо не различалась ($p=0,94$). В группе сравнения средняя накопленная доза облучения ККМ составила $561,65 \pm 25,31$ мГр (диапазон доз 0,70–3393,51 мГр). Средняя накопленная доза облучения ККМ в группе лиц с ЗНО составила $543,14 \pm 36,06$ мГр (диапазон доз 0,74–3507,08).

Среди диагностированных форм ЗНО у облученных жителей прибрежных сел реки Течи были следующие: ЗНО органов пищеварительной системы – 96 человек (код по МКБ-10 C00, C02, C04, C15, C16, C18.4, C19, C22.7, C25.9, C26), органов дыхательной системы – 36 чел. (код по МКБ-10 C30, C32.9, C34), органов по-

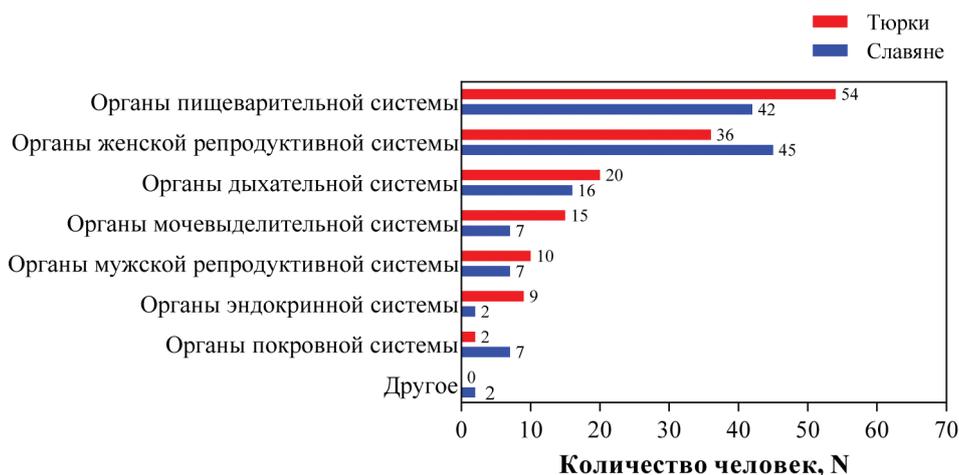


Рис. 1. Распределение ЗНО по локализации процесса в этнических группах облученных лиц
 Fig.1. Distribution of cancer by localization of the process in the in ethnic group of exposed individuals

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель		Лица, облученные на р. Тече без ЗНО (N=587)	Лица, облученные на р. Тече, имеющие в анамнезе ЗНО (N=274)
Пол, N (%)	мужчины	191 (32,54)	113 (41,24)
	женщины	396 (67,46)	161 (58,76)
Этническая группа, N (%)	славяне	280 (47,70)	128 (46,72)
	тюрки	307 (52,30)	146 (53,28)
Возраст на момент обследования, лет; mean±SD (min–max) ¹		75,32±8,25 (57,00–98,00)	75,23±7,46 (55,00–95,00)
Поглощенная доза облучения ККМ, мГр; mean±SE (min–max) ²		561,65±25,31 (0,70–3393,51)	543,14±36,06 (0,74–3507,08)
Поглощенная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр; mean±SE (min–max) ²		79,70±4,32 (0,02–644,64)	91,01±7,10 (0,02–740,78)

Примечания: 1 – среднее значение ± стандартное отклонение (мин.–макс.); 2 – среднее значение ± стандартная погрешность (мин.–макс.)

кровенной системы – 9 чел. (код по МКБ-10 С43.9, С44), органов женской репродуктивной системы – 81 чел. (код по МКБ-10 С50, С53, С54, С56), органов мужской ре-

продуктивной системы – 17 чел. (код по МКБ-10 С61), органов мочевыделительной системы – 22 чел. (код по МКБ-10 С64, С67), органов эндокринной системы – 11 чел. (код по МКБ-10 С73). Также в обследованной группе встречались ЗНО зрительного аппарата – 2 чел., отнесенное в группу «другое» (код по МКБ-10 С69). Распределение ЗНО в этнических группах облученных представлено на рис. 1.

Генотипирование полиморфных локусов rs25487, rs2075685, rs861539, rs13181, rs1130409, rs2228001, rs1136410, проводили методом ПЦР «в реальном времени» на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System («Applied Biosystems», США) с использованием наборов реагентов, синтезированных ООО «ТестГен» (Россия) согласно протоколу производителя. Нуклеотидные последовательности праймеров для каждого исследуемого полиморфного локуса представлены в табл. 2

Образцы замороженной геномной ДНК для генотипирования были взяты из коллекции биологических образцов ФГБУН УНПЦ РМ [9], которые ранее были выделены колониальным методом с использованием коммерческого набора ExtractDNA Blood & Cells («Евроген», Россия). Концентрация ДНК соответствовала от 30 до 90 нг/мкл.

Расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) проводился с применением

Таблица 2

Характеристика полиморфных участков
Characteristics of polymorphic regions

ОНП Ген	Замена	Референсный геном	Последовательность праймера Прямой Обратный
rs1130409 APEX	A>C	GRCh37.p13 chr 14	F: GACCCTATTGATGCCTAATG R: GAGTCAAATTCAGCCACAA
rs13181 ERCC2	LYS>GLN	GRCh38.p14 chr 19	F: CACCAGGAACCGTTTATG R: CTGGAGCAGCTAGAATCA
rs2228001 XPC	C>A	GRCh37 chr3	F: GGTGCCCTCTAGTGG R: CGAGAAGATGAAGAAAAGCAGAA
rs25487 XRCC1	T>C	GRCh38.p14 chr 19	F: CAGCACAGGATAAGGA R: GGCATCTCACTTCTG
rs1136410 PARP1	A>G	GRCh38.p14 chr 1	F: CCTGTTACCTTAATGTCA R: CACCATGATACCTAAGTC
rs2075685 XRCC4	C>A	GRCh38.p14 chr 5	F: GCAGAGAACTCTTAACSTA R: CCTCATTTTCATCTGTTTA
rs861539 XRCC3	C>T	GRCh38.p14 chr 14	F: GGGTCTCTCGATGGTTA R: TTCCGCTGTGAATTTGAC

онлайн-ресурса SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>). Ассоциация считалась достоверной при уровне значимости менее 1 % ($p < 0,01$). Межгенные взаимодействия оценивали с помощью метода снижения многофакторной размерности, который проводился с использованием программного обеспечения MDR 3.0.2 [10]. Наилучшая модель-кандидат для прогнозирования предрасположенности к развитию ЗНО среди моделей *n*-локусов определялась как модель с наименьшей ошибкой классификации. Критериями выбора окончательной модели-кандидата были максимальная согласованность перекрестной проверки и максимальная сбалансированная точность предсказания (значения от 0 до 1). Статистическая значимость лучшей модели-кандидата определялась с помощью теста 1000-кратной перестановки.

Результаты

В результате проведенного исследования связи полиморфизмов генов репарации с риском развития ЗНО было установлено, что rs25487 (*XRCC1*) ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а rs861539 (*XRCC3*) обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО (табл. 3). В соответствии с доминантной моделью аллель rs25487*С гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК *XRCC1* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО как в объединенной группе обследованных лиц (ОШ = 1,79; 95 % ДИ 1,12–2,87;

$p=0,01$), так и отдельно в группе славян (ОШ = 2,26; 95 % ДИ 1,06–4,81; $p=0,03$).

Аллель rs861539*Т гена *XRCC3*, участвующего в гомологичной рекомбинации ДНК ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0,56; ДИ 95 % 0,40–0,79; $p < 0,00001$ для доминантной модели и ОШ = 0,25; ДИ 95 % 0,15–0,41; $p < 0,0001$ для рецессивной модели) в объединенной группе облученных лиц. Статистически значимая связь rs861539 (*XRCC3*) с пониженным риском развития ЗНО сохранялась также в группе тюрков (ОШ = 0,28; ДИ 95 % 0,13–0,60; $p < 0,0001$ для рецессивной модели) и в группе славян (ОШ = 0,22; ДИ 95 % 0,11–0,44; $p < 0,0001$ для рецессивной модели).

При анализе межгенных взаимодействий одновременно тестировались все ОНП, в результате которого были получены 1n-,2n-,3n- и n-локусные модели. В табл. 4 представлены 4 наилучшие комбинации ОНП по результатам моделирования. По результатам перекрестной проверки и теста перестановки статистически значимыми оказались модели однолокусная с полиморфизмом гена *XRCC3* (rs861539), где носительство генотипа Т/Т было сопряжено с пониженным риском развития ЗНО, по сравнению с генотипами С/С и С/Т (точность предсказания 0,69; $p < 0,001$), и 2-локусная модель, характеризующаяся пониженным риском развития ЗНО при наличии генотипа Т/Т по полиморфному локусу rs861539 гена *XRCC3* и С/С по полиморфному ло-

Таблица 3

Связь ОНП с риском развития ЗНО
Association between SNPs and cancer risk

Ген ОНП	Модель	Генотип	Объединенная популяция			Славяне			Тюрки		
			Количество (ЗНО/ без ЗНО)	ОШ ¹ (95 % ДИ)	<i>p</i> -value ²	Количество (ЗНО/ без ЗНО)	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i> -value	Количество (ЗНО/ без ЗНО)	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i> -value
<i>XRCC1</i> rs25487	Доминантная	Т/Т Т/С-С/С	100/52 74/69	1,0 1,79 (1,12–2,87)	0,01	42/26 20/28	1,0 2,26 (1,06–4,81)	0,032	58/26 54/41	1,0 1,69 (0,92–3,13)	0,09
	Рецессивная	Т/Т-Т/С С/С	159/107 15/14	1,0 1,39 (0,64–2,99)	0,41	59/49 3/5	1,0 2,01 (0,46–8,82)	0,35	100/58 12/9	1,0 1,29 (0,51–3,25)	0,59
<i>XRCC4</i> rs2075685	Доминантная	С/С С/А-А/А	105/109 195/141	1,0 0,70 (0,49–0,98)	0,04	36/41 102/79	1,0 0,68 (0,40–1,16)	0,16	69/68 93/62	1,0 0,68 (0,43–1,08)	0,10
	Рецессивная	С/С-С/А А/А	247/207 53/43	1,0 0,97 (0,62–1,51)	0,89	106/92 32/28	1,0 1,01 (0,57–1,80)	0,98	141/115 21/15	1,0 0,88 (0,43–1,78)	0,71
<i>XRCC3</i> rs861539	Доминантная	С/С С/Т-Т/Т	132/123 205/107	1,0 0,56 (0,40–0,79)	0,0000004	58/58 89/53	1,0 0,60 (0,36–0,98)	0,04	74/65 116/54	1,0 0,53 (0,33–0,84)	0,007
	Рецессивная	С/С-С/Т Т/Т	239/209 98/21	1,0 0,25 (0,15–0,41)	<0,0001	109/101 38/10	1,0 0,28 (0,13–0,60)	0,00002	130/108 60/11	1,0 0,22 (0,11–0,44)	<0,0001
<i>ERCC2</i> rs13181	Доминантная	Lys/Lys Lys/Gln – Gln/Gln	119/64 160/78	1,0 0,91 (0,60–1,36)	0,64	38/21 61/41	1,0 1,22 (0,63–2,36)	0,56	81/43 99/37	1,0 0,70 (0,41–1,19)	0,19
	Рецессивная	Lys/Lys Lys/Gln Gln/Gln	246/122 33/20	1,0 1,22 (0,67–2,22)	0,51	87/50 12/12	1,0 1,74 (0,73–4,16)	0,21	159/72 21/8	1,0 0,70 (0,41–1,19)	0,19
<i>APEX</i> rs1130409	Доминантная	А/А А/С-С/С	64/40 131/84	1,0 1,03 (0,63–1,66)	0,92	19/16 50/38	1,0 0,90 (0,41–1,98)	0,8	45/24 81/46	1,0 1,06 (0,58–1,97)	0,84
	Рецессивная	А/А-А/С С/С	146/101 49/23	1,0 0,68 (0,39–1,18)	0,17	47/45 22/9	1,0 0,43 (0,18–1,03)	0,05	99/56 27/14	1,0 0,92 (0,44–1,89)	0,81
<i>XPC</i> rs2228001	Доминантная	А/А А/С-С/С	162/93 342/177	1,0 0,90 (0,66–1,23)	0,52	78/40 173/85	1,0 0,96 (0,60–1,52)	0,69	84/53 169/92	1,0 0,86 (0,56–1,32)	0,50
	Рецессивная	А/А-А/С С/С	409/225 95/45	1,0 0,86 (0,58–1,27)	0,45	209/102 42/23	1,0 1,12 (0,64–1,97)	0,69	200/123 53/22	1,0 0,67 (0,39–1,16)	0,15
<i>PARP</i> rs1136410	Доминантная	А/А А/Г-Г/Г	263/159 161/72	1,0 0,74 (0,53–1,04)	0,08	118/76 70/30	1,0 0,67 (0,40–1,11)	0,12	145/83 91/42	1,0 0,81 (0,51–1,27)	0,35
	Рецессивная	А/А-А/Г Г/Г	407/222 17/9	1,0 0,97 (0,43–2,21)	0,94	179/104 9/2	1,0 0,38 (0,08–1,80)	0,18	228/118 8/7	1,0 1,69 (0,60–4,78)	0,33

Примечания: 1 – отношения шансов с 95 % доверительным интервалом; 2 – уровень статистической значимости

Таблица 4
Модели межгенных взаимодействий в отношении риска развития ЗНО у хронически облученных людей
Models of gene-gene interactions in relation to cancer risk in chronically exposed individuals

Модель	Точность предсказания	Согласованность перекрестной проверки	<i>p</i> -value ¹
<i>XRCC3</i> rs861539	0,694	10/10	<0,001
<i>XRCC3</i> rs861539, <i>APEX</i> rs1130409	0,701	10/10	<0,001
<i>XRCC3</i> rs861539, <i>XPC</i> rs2228001, <i>ERCC2</i> rs13181, <i>XRCC4</i> rs2075685	0,587	10/10	0,046
<i>XRCC3</i> rs861539, <i>APEX</i> rs1130409, <i>XPC</i> rs2228001, <i>ERCC2</i> rs13181, <i>XRCC1</i> rs25487	0,577	10/10	0,047

Примечание: уровень статистической значимости <0,05

кусу rs1130409 гена *APEX* (точность предсказания 0,70; $p < 0,001$). Четырехлокусная и пятилокусная модель хотя и воспроизводилась в 10 из 10 случаев, но имели низкую точность и пограничные значения p (0,59; $p = 0,05$ и 0,58; $p = 0,05$ соответственно).

Обсуждение

В результате воздействия ионизирующего излучения возникают разнообразные повреждения ДНК. Механизм восстановления таких повреждений в клетках млекопитающих достаточно хорошо развит, однако нарушения или даже несостоятельность процессов восстановления могут запускать каскад реакций, приводящих к нестабильности генома и онкогенной трансформации клетки.

В результате исследования связи полиморфных участков в генах, кодирующих различные пути репарации повреждений, возникающих при действии ионизирующего излучения, с риском развития ЗНО у хронически облученных людей было установлено, что аллель rs25487*С гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК *XRCC1* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО. Полиморфный вариант rs25487 представляет собой миссенс-мутацию, приводящую к замене аминокислоты глицин на аргинин (Gln399Arg). Согласно геномной оценке онкогенности на основе модели прогнозирования *regBase*, данный полиморфизм имеет статус драйвера канцерогенеза, а по данным *SiViC* клинически доказанным предиктором в отношении рака шейки матки и немелкоклеточного рака легких. По литературным данным, полиморфный вариант rs25487 также ассоциирован с повышенным риском развития плоскоклеточного рака легкого [11] и является прогностическим фактором для пациентов, проходящих лучевую терапию. Кроме того, в соответствии с результатами мета-анализа регистрировалась связь rs25487 со снижением ответа на лечение при раке пищевода и повышенным риском побочных эффектов высокой степени тяжести при раке головы и шеи [12]. Также было показано, что полиморфизм rs25487 связан со снижением количества лимфоцитов в периферической крови людей после лучевой терапии немелкоклеточного рака легких [13].

Нами было установлено, что аллель rs861539*Т гена, участвующего в гомологичной рекомбинации *XRCC3*, обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО. Согласно аннотационной базе данных *VannoPortal*, полиморфный участок rs861539 представ-

ляет собой миссенс-мутацию, приводящую к замене аминокислоты триптофан на метионин (Thr241Met). Результаты литературного анализа свидетельствуют о противоречивости связи данного ОНП с риском развития ЗНО. Так, существует информация о связи rs861539 с повышенным риском развития рака шейки матки [14], а также с более низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости после лечения больных раком молочной железы [15]. С другой стороны, результаты мета-анализа 21 публикации показали отсутствие связи rs861539 с раком легкого [16], а в исследовании, проведенном среди женщин из Турции, установлен протективный эффект аллеля rs861539*Т в отношении рака молочной железы [17]. Не выявлено связи полиморфного участка rs861539 с увеличением частоты хромосомных aberrаций у населения, проживающего на загрязненных территориях вокруг Семипалатинского ядерного полигона [18].

Процесс восстановления повреждений после радиационного воздействия регулируется большим количеством генов, белковые продукты которых взаимодействуют между собой, например показано, что носительство вариантного аллеля rs861539*Т *XRCC3* может влиять на функцию фермента и его взаимодействие с другими белками, участвующими в повреждении и репарации ДНК [16], что возможно обуславливает его протективный эффект. В связи с этим нами был проведен анализ роли межгенных взаимодействий, выявленных полиморфных вариантов генов в риске развития ЗНО у облученного человека.

Анализ межгенных взаимодействий показал две наиболее значимые модели в риске развития ЗНО у хронически облученных людей. Первая модель включала полиморфизм гена *XRCC3* (rs861539), где носительство генотипа Т/Т также было сопряжено с пониженным риском развития ЗНО (точность предсказания 0,69; $p < 0,001$). Во второй модели пониженный риск развития ЗНО был выявлен для локуса rs861539 гена *XRCC3* и локуса rs1130409 гена *APEX1* (точность предсказания 0,70; $p < 0,001$), который в анализе ОИШ не показывал статистически значимую связь с ЗНО. Продукт гена *APEX1* представляет собой фермент репарации ДНК с апуриновой/апириимидиновой активностью, участвует в эксцизионной репарации оснований, поврежденных в результате окислительного стресса. Фермент инициирует восстановление AP-сайтов в ДНК, катализируя гидролитическое разрезание фосфодиэфирного остова, генерируя при этом одноцепочечный разрыв. Согласно базе данных белковых взаимодействий *STRING*, между продуктами генов *APEX1* и *XRCC1* установлена коэкспрессия как в организме человека, так и предполагаемых гомологов в других организмах. Кроме того, показан высокий уровень комбинированной достоверности функционального взаимодействия (0,73).

Заключение

В результате исследования показано, что полиморфизм гена репарации одноцепочечных разрывов ДНК rs25487 (*XRCC1*) ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а полиморфизм гена, участвующего в гомологичной рекомбинации rs861539 (*XRCC3*), обладает протективным эффектом в отношении риска развития ЗНО у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Модель межфакторных взаимодействий позволила установить протективный эффект в отношении риска развития ЗНО у носителей полиморфных локусов rs861539 гена *XRCC3* и rs1130409 гена *APEX1*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Lindahl T, Barnes D.E. Repair Of Endogenous Dna Damage. Cold Spring Harb Symp. Quant Biol. 2000;65:127-33. doi: 10.1101/sqb.2000.65.127.
- Huang R., Zhou P.K. DNA Damage Repair: Historical Perspectives, Mechanistic Pathways And Clinical Translation for Targeted Cancer Therapy. Signal Transduct Target Ther. 2021 Jul 9;6;1:254. doi: 10.1038/s41392-021-00648-7.
- Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of Dna Damage, Repair, and Mutagenesis. Environ Mol Mutagen. 2017 Jun; 58;5:235-263. doi: 10.1002/em.22087.
- Wang Y., Qiu C., Cui Q. A Large-Scale Analysis of the Relationship of Synonymous SNPs Changing MicroRNA Regulation with Functionality and Disease. Int J Mol Sci. 2015 Sep 30;16;10:23545-55. doi: 10.3390/ijms161023545.
- Янишевская М.А., Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклеев А.В. Анализ связи полиморфного локуса rs1052133 гена *OGG1* с риском развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся радиационному воздействию // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2023. Т. 32, № 3. С. 97-108. [Yanishvskaya M.A., Blinova E.A., Korechenkova A.V., Akleyev A.V. Association between the Rs1052133 Polymorphism of the Ogg1 Gene and the Risk of Malignant Neoplasms Development in People Chronically Exposed to Radiation. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2023;32;3:97-108 (In Russ.)].
- Blinova E.A., Yanishvskaya M.A., Korechenkova A.V., Akleyev A.V. Association between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development in Chronically Exposed People. Biology Bulletin. 2023;50;12:3250-3260.
- Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М.: Вторая типография ФУ «Медбиоэкстрем»; 2001. 531 с. [Mediko-Biologicheskiye i Ekologicheskiye Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Techa = Medical, and Environmental Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. A.V Akleyev, M.F Kiselev. Moscow. *Vtoraya tipografiya FU «Medbioekstrem» Publ.*, 2001. 531 p. (In Russ.)].
- Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64., №3. С. 46-53 [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bougrov N.G., Krestinina L.Yu, Akleyev A.V. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64;3:46-53 (In Russ.)]. doi:10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
- Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Никифоров В.С., Янишевская М.А., Котикова А.И., Аклеев А.В. «Коллекция биологических образцов»: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621345. Российская Федерация. № 2024620379; заявл. 07.02.2024; опубл. 28.03.2024 [Blinova E.A., Korechenkova A.V., Nikiforov V.S., Yanishvskaya M.A., Kotikova A.I., Akleyev A.V. *Kollektsiya Biologicheskikh Obraztsov. Svidetel'stvo O Gosudarstvennoy Registratsii Bazy Dannyh = Collection of Biological Samples. Certificate of State Registration of the Database*. No. 2024621345 Rossiyskaya Federatsiya. No. 2024620379. Zayavl. 07.02.2024. Opubl. 28.03.2024 (In Russ.)].
- Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of Multifactor Dimensionality Reduction for Detecting Gene-Gene Interactions in the Presence of Genotyping Error, Missing Data, Phenocopy, and Genetic Heterogeneity. Genet Epidemiol. 2003 Feb;24;2:150-7. doi: 10.1002/gepi.10218.
- Alsagaby S., Ahmed A.A., Rasheed Z., Althwab S.A., Aljohani A.S.M., Alhumaydhi F.A., Alhomaidan H.T., Alkhamiss A.S., Alkhowailed M., Alaqeel A., Albiheed M.A., Alrehaili J., Fernández N., Abdulmonem W.A. Association of Genetic Polymorphisms in DNA Repair Genes *ERCC2 Asp312Asn* (rs1799793), *ERCC2 Lys 751 Gln* (rs13181), *XRCC1 Arg399 Gln* (rs25487) and *XRCC3 Thr 241Met* (rs861539) with the Susceptibility of Lung Cancer in Saudi Population. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2022;41;5-6:530-554. doi: 10.1080/15257770.2022.2052317.
- Gong L., Luo M., Sun R., Qiu L., Chen C., Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. Front Oncol. 2021;May;19;11:654784. doi: 10.3389/fonc.2021.654784.
- Monti S., Xu T., Liao Z., Mohan R., Cella L., Palma G. On the Interplay between Dosiomics and Genomics in Radiation-Induced Lymphopenia of Lung Cancer Patients. Radiother Oncol. 2022 Feb;167:219-225. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.038.
- Parsaeian S.F., Asadian F., Karimi-Zarchi M., Setayesh S., Javaheri A., Tabatabaie R.S., Dastgheib S.A., Golestanpour H., Neamatzadeh H. A Meta-Analysis for Association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6 rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF- α rs1800629, and TLR9 rs352140 Polymorphisms with Susceptibility to Cervical Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;Nov.;1;22;11:3419-3431. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.11.3419.
- Alkasaby M.K., Abd El-Fattah AI., Ibrahim IH., Abd El-Samie HS. Polymorphism of XRCC3 in Egyptian Breast Cancer Patients. Pharmgenomics Pers Med. 2020 Aug; 6;13:273-282. doi: 10.2147/PGPM.S260682.
- Bei L., Xiao-Dong T., Yu-Fang G., Jian-Ping S., Zhao-Yu Y. DNA Repair Gene XRCC3 Thr241Met Polymorphisms and Lung Cancer Risk: a Meta-Analysis. Bull Cancer. 2015 Apr;102;4:332-9. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.02.003.
- Özgöz A., Hekimler Öztürk K., Yükseltürk A., Şamlı H., Başkan Z., Mutlu İçduygu F., Bacaksız M. Genetic Variations of DNA Repair Genes in Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2019 Jan;25;1:107-114. doi: 10.1007/s12253-017-0322-3.
- Djansugurova L., Altynova N., Cherednichenko O., Khusainova E., Dubrova YE. The Effects of DNA Repair Polymorphisms on Chromosome Aberrations in the Population of Kazakhstan. Int J Radiat Biol. 2020 May;96;5:614-621. doi: 10.1080/09553002.2020.1711460.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках выполнения федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 года» (контракт № 27.501.21.2 от 11.06.2021 г).

Участие авторов. Е.А. Блинова – постановка методики, написание текста статьи; А.В. Кореченкова – статистическая обработка, написание текста статьи; М.А. Янишевская – лабораторные исследования, написание текста статьи; А.В. Аклеев – концепция исследования, написание текста статьи, научное руководство.

Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was prepared as part of the implementation of the federal target program “Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period until 2030” (contract No. 27.501.21.2 dated June 11, 2021).

Contribution. Blinova EA – methodology development, article authoring; AV Korechenkova – statistical processing, article authoring; Yanishvskaya MA – laboratory research, article authoring; Akleyev AV – development of the research concept, scientific supervision, article authoring.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.