

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН

© 2022 г. Р. А. Титов^{1, *}, В. И. Минина^{1, 2, **}, А. В. Торгунакова¹, В. Ю. Буслаев¹,
Е. Н. Воронина³, А. Ю. Просеков², В. А. Титов⁴, А. Н. Глушков¹

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения
Российской академии наук, Кемерово, 650065 Россия

²Кемеровский государственный университет, Кемерово, 650043 Россия

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

⁴Кузбасский клинический онкологический диспансер, Кемерово, 650036 Россия

*e-mail: ruslan-tito00@rambler.ru

**e-mail: vminina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.04.2021 г.

После доработки 30.07.2021 г.

Принята к публикации 24.08.2021 г.

Обследованы 522 женщины русской национальности, проживающие в Кемеровской области России, в том числе 273 больные раком легкого и 249 женщин близкого возраста, не имеющих признаков онкологических заболеваний. Проведен сравнительный анализ полиморфных вариантов генов репарации ДНК *APEX1 444T>G* (*rs1130409*), *XRCC1 1839G>A* (*rs25489*), *hOGG1 977C>G* (*rs1052133*), *XPB 2251T>G* (*rs13181*), *XPG 3310G>C* (*rs17655*), *XPC 2815A>C* (*rs2228001*) у больных раком легкого и индивидов, не имеющих онкологических заболеваний, проживающих в той же местности. Анализ однолокусных эффектов показал значимые связи между риском рака легкого и вариантами гена *XPC 2815A>C* (*rs2228001*) (OR = 0.56, CI: 0.39–0.81, $p = 0.0018$) в общей группе, гена *APEX1 444T>G* (*rs1130409*) (OR = 0.15, CI: 0.03–0.67, $p = 0.0027$) в группе курящих, генов *XPC 2815A>C* (*rs2228001*) (OR = 0.36, CI: 0.18–0.69, $p = 0.0051$) и *hOGG1 977C>G* (*rs1052133*) (OR = 0.57, CI: 0.38–0.85, $p = 0.0055$) в группе некурящих. MDR-анализ ген-генных взаимодействий показал, что гены *XPB 2251T>G* и *XPC 2815A>C*, *APEX1 444T>G* и *XPB 2251T>G* тесно взаимодействуют и взаимно усиливают риск развития рака легкого у женщин Западной Сибири.

Ключевые слова: рак легкого, полиморфизм генов *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPB*, *XPG*, *XPC*.

DOI: 10.31857/S0016675822020138

Рак легкого (РЛ), или карцинома легкого, является наиболее распространенной формой онкологических патологий, с которой связан повышенный уровень заболеваемости и смертности среди населения во всем мире. Согласно данным статистики каждый год в мире регистрируют до 1.6 млн новых случаев заболеваний РЛ и около 1.2 млн случаев летальных исходов от этой патологии [1–3]. Известно, что женщины болеют РЛ в целом реже, чем мужчины, однако соотношение заболевших мужчин и женщин меняется с каждым годом, отмечается значительный рост именно женской заболеваемости РЛ [4, 5]. Многие авторы связывают это с действием факторов среды (все больше женщин курят, подвергаются воздействию промышленных и бытовых канцерогенов) и с большей чувствительностью организма жен-

щины к действию таких факторов. Воздействие женских половых гормонов нередко рассматривают как дополнительный фактор канцерогенного риска [6, 7].

Нарушения в системе репарации ДНК могут способствовать накоплению мутаций [8, 9]. Формирующийся в таких условиях высокий уровень нестабильности генома является одним из основных факторов риска возникновения злокачественных новообразований [10, 11]. Накопление критических мутаций в ДНК может последовательно вызывать изменения клеточного цикла и апоптоза с развитием злокачественных опухолей [12].

Генотоксичные соединения, присутствующие в большом количестве в окружающей среде промышленных регионов, индуцируют формирова-

Таблица 1. Характеристика изученных групп

Характеристика групп		Женщины больные РЛ	Здоровые женщины
Всего обследовано		273	249
Возраст, лет (среднее значение \pm стандартное отклонение)		58.5 \pm 7.6	54.0 \pm 6.9
Статус курения, <i>n</i> (%)	курящие	72 (26.4)	46 (18.1)
	некурящие	201 (73.4)	202 (81.9)
Гистологические формы опухоли, <i>n</i> (%)	аденокарцинома	114 (42)	
	плоскоклеточный	65 (24)	
	мелкоклеточный	16 (6)	
	другие	77 (28)	
Наличие метастаз, <i>n</i> (%)	есть	160 (58.6)	
	нет	113 (41.4)	

ние соматических мутаций, ингибируют системы репарации ДНК и тем самым способствуют злокачественной трансформации клеток [13, 14]. В опубликованных нами ранее работах были показаны статистически значимые ассоциации вариантов генов ферментов репарации ДНК с риском развития РЛ у мужчин, проживающих в угледобывающем регионе [15, 16].

Вопрос о влиянии унаследованных вариантов генов ферментов репарации ДНК на риск возникновения РЛ у женщин малоизучен. В связи с этим целью настоящего исследования является изучение вклада полиморфных вариантов генов репарации ДНК *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *XRCC1 1839G>A (rs25489)*, *hOGG1 977C>G (rs1052133)*, *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)* в формировании наследственной предрасположенности к РЛ у женщин, проживающих в промышленном угледобывающем регионе России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 522 женщины, принадлежащие к русской этнической группе, проживающие на территории Кемеровской области РФ. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации: этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека с поправками 2000 г. и “правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации 19.06.2003 г. Проведение исследования было утверждено комитетом по этике Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН.

Группы формировались по принципу “случай–контроль” с учетом возраста, пола, этнической принадлежности и влияния факторов среды. Критерии включения: русские, проживание в Кемеровской области с момента рождения, возраст старше 40 лет. Критерии исключения: аллергические, аутоиммунные, наследственные, инфекционные заболевания, родственники с онкозаболеваниями, ранее диагностированный рак в других органах. В первую группу вошли 273 впервые выявленные больные РЛ. Диагноз РЛ устанавливался по результатам клинического, эндоскопического и морфологического обследования на базе Кузбасского областного онкологического диспансера. У 125 человек рак легкого был диагностирован на I или II стадии, а у 148 – на III/IV стадии заболевания. Анализ гистологического материала после операций позволил установить точный патоморфологический диагноз каждого донора. Контрольную группу составили 249 неродственных женщин без онкозаболеваний и без патологии дыхательной системы в анамнезе, проживающих в той же местности. Все здоровые доноры, включенные в контрольную группу, не имели хронических заболеваний, не принимали препаратов с известным мутагенным действием и не проходили рентгенологических процедур в течение трех месяцев до участия в исследовании. Полное описание групп представлено в табл. 1.

ДНК выделяли из венозной крови по стандартной методике фенольно-хлороформной экстракции [17]. Клетки крови были выделены и лизированы, белковое содержимое клеток гидролизировано протеиназой К (SibEnzyme, Новосибирск, Российская Федерация). Для анализа нами были выбраны полиморфные локусы генов *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *XRCC1 1839G>A (rs25489)*, *hOGG1 977C>G (rs1052133)*, *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C*

Таблица 2. Последовательности праймеров для полиморфизма генов *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPD*, *XPG*, *XPC*

Ген	Нуклеотидная замена, SNP	Локализация гена	Праймер (5' → 3')
<i>APEX1</i>	444T>G <i>rs1130409</i>	14q11.2-q12	attgaggtctccacacagcaca aattctgttctattctatagcgag
<i>XRCC1</i>	839G>A <i>rs25489</i>	19q13.2	tggggcctggattgctgggtctg cagcaccactaccacacctgaagg
<i>hOGG1</i>	977C>G <i>rs1052133</i>	3p26.2	ggaaggtgcttggggaat actgtcactagtctcaccag
<i>XPD (ERCC2)</i>	2251T>G <i>rs13181</i>	19q13.32	tcaaacatcctgtccctact ctgccgattaaaggctgtgga
<i>XPG (ERCC5)</i>	3310G>C <i>rs17655</i>	13q33	ttacgtctttgcgacaaattcatt cattaagatgaacttcagcat
<i>XPC</i>	2815A>C <i>rs2228001</i>	3p25	tcccattgagaagctgtgag ttcccattgagcagctgtgagc

(*rs2228001*). Частота редкого аллеля в популяциях европеоидов учитывалась по данным базы National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Типирование полиморфных маркеров проводилось с помощью аллель-специфической ПЦР (ООО “Литех НПП”, Москва, Россия). Амплификацию проводили на термоциклере “Терцик” по программе, рекомендованной производителем наборов реагентов. Продукты ПЦР анализировали методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле в присутствии бромиды этидия с последующей визуализацией фрагментов ДНК в УФ-свете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ: SNPstat (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), STATISTICA 10.0, MDR (<http://www.multifactor dimensionality reduction.org>). Проводили оценку частоты аллелей и генотипов; анализировали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга; оценивали статистическую значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов для теста χ^2 на гомогенность выборок (статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$ с учетом поправки Бонферрони). Логистическую регрессию использовали для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, сверхдоминантной, рецессивной, лог-аддитивной) с коррекцией на возраст, статус курения. Для выбора лучшей модели использовали информационный критерий Акайке (AIC). Исследование роли межгенных взаимодействий проводили в программе MDR – Multifactor Dimensionality Reduction (<http://www.multifactor dimensionality reduction.org>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов показали соответствие равновесию Харди–Вайнберга как в группе больных раком легкого, так и в группе здоровых (табл. 3).

При сравнении изученных групп жителей Кемеровской области больных РЛ и здоровых были выявлены отличия частот вариантов генов *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *hOGG1 1977C>G (rs1052133)*, *XRCC1 1839G>A (rs25489)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)*. С учетом поправки на множественные сравнения (поправка Бонферрони) статистически значимыми следует признать отличия распределений аллелей гена *APEX1 444T>G* и генотипов гена *XPC 2815A>C*.

Расчеты отношения шансов для различных моделей наследования (табл. 4) показали, что для гена *APEX1 444T>G* ассоциация с риском РЛ наиболее значимо проявлялась в общей группе (все обследованные) в лог-аддитивной модели наследования ($OR_{adj} = 0.71$, 95%CI: 0.54–0.92; $p_{adj} = 0.009$, AIC 678.2). Для группы некурящих женщин ассоциация значима в лог-аддитивной модели ($OR_{adj} = 0.72$, 95%CI: 0.54–0.96; $p_{adj} = 0.026$, AIC 557.7), а в группе курящих в рецессивной модели ($OR_{adj} = 0.15$, 95%CI: 0.03–0.67; $p_{adj} = 0.002$, AIC 152.8).

Для гена *XPC 2815A>C* наиболее значимые ассоциации проявлялись в доминантной модели наследования в общей группе ($OR_{adj} = 0.56$, 95%CI: 0.39–0.81; $p_{adj} = 0.0018$, AIC 675.2) и в доминантной модели в группе некурящих ($OR_{adj} = 0.51$, 95%CI: 0.18–0.69; $p_{adj} = 0.005$, AIC 548.8).

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов репарации ДНК в изученных группах женщин

Ген, нуклеотидная замена, SNP	Генотипы и аллели	Больные РЛ <i>n</i> (%)	Здоровые женщины <i>n</i> (%)	χ^2	<i>p</i>	<i>p</i> _{cor}
<i>APEX1</i> 444T>G (<i>rs1130409</i>)	<i>TT</i>	74 (27.1)	93 (37.4)	8.7	0.0128	0.0768
	<i>TG</i>	140 (51.3)	123 (49.4)			
	<i>GG</i>	59 (21.6)	33 (13.2)			
	<i>T/G</i>	288 (52.7)/258 (47.3)	309 (62.1)/189 (37.9)	8.2	0.0029	0.0174
	<i>p</i> ^{HWE}	0.72	0.50			
<i>XRCC1</i> 839G>A (<i>rs25489</i>)	<i>GG</i>	202 (74)	205 (82.3)	4.7	0.0961	0.5766
	<i>GA</i>	64 (23.4)	39 (15.7)			
	<i>AA</i>	7 (2.6)	5 (2.0)			
	<i>G/A</i>	468 (85.7)/78 (14.3)	449 (90.2)/49 (9.8)	4.4	0.0358	0.2148
	<i>p</i> ^{HWE}	0.46	0.07			
<i>hOGG1</i> 977C>G (<i>rs1052133</i>)	<i>CC</i>	145 (53.1)	162 (65.1)	6.9	0.0311	0.1866
	<i>CG</i>	109 (39.9)	74 (29.7)			
	<i>GG</i>	9 (7)	13 (5.2)			
	<i>C/G</i>	399 (73.1)/147 (26.9)	398 (79.9)/100 (20.1)	6.3	0.0115	0.069
	<i>p</i> ^{HWE}	0.88	0.24			
<i>XPD</i> 2251T>G (<i>rs13181</i>)	<i>TT</i>	128 (46.9)	125 (50.2)	0.6	0.7482	4.4892
	<i>TG</i>	121 (44.3)	101 (40.6)			
	<i>GG</i>	24 (8.8)	23 (9.2)			
	<i>T/G</i>	377 (69.0)/169 (31.0)	351 (70.5)/147 (29.5)	0.2	0.6629	3.9774
	<i>p</i> ^{HWE}	0.67	0.76			
<i>XPG</i> 3310G>C (<i>rs17655</i>)	<i>GG</i>	143 (52.4)	145 (58.2)	2.0	0.3629	2.1774
	<i>GC</i>	111 (40.7)	85 (34.1)			
	<i>CC</i>	19 (7)	19 (7.6)			
	<i>G/C</i>	397 (72.7)/149 (27.3)	375 (75.3)/123 (24.7)	0.7	0.3775	2.265
	<i>p</i> ^{HWE}	0.76	0.23			
<i>XPC</i> 2815A>C (<i>rs2228001</i>)	<i>AA</i>	91 (33.3)	117 (46.9)	12.8	0.0016	0.0096
	<i>AC</i>	130 (47.6)	107 (42.9)			
	<i>CC</i>	52 (19.1)	25 (10.0)			
	<i>A/C</i>	312 (57.1)/234 (42.9)	341 (68.5)/157 (31.5)	13.7	0.0002	0.0012
	<i>p</i> ^{HWE}	0.71	1.0			

Примечание. *p*^{HWE} – значимость отличий распределения частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга, *p* – значимость отличий частоты встречаемости генотипа в группе больных и здоровых, критерий χ^2 с поправкой Йетса, *p*_{cor} – значимость отличий с учетом поправки Бонферрони.

Для гена *hOGG1 977C>G* наиболее значимые ассоциации проявлялись в доминантной модели наследования в общей группе ($OR_{adj} = 0.62$, 95%CI: 0.43–0.89; $p_{adj} = 0.01$, AIC 678.4; $p_{cor} = 0.01$) и в доминантной модели в группе некурящих ($OR_{adj} = 0.57$, 95%CI: 0.38–0.85; $p_{adj} = 0.0055$, AIC 555).

Для гена *XRCC1 1839G>A* наиболее значимые ассоциации проявлялись в доминантной модели наследования в общей группе ($OR_{adj} = 0.55$, 95%CI: 0.36–0.87; $p_{adj} = 0.008$, AIC 678.1), в сверхдоминантной модели в группе некурящих ($OR_{adj} = 0.60$, 95%CI: 0.36–0.99; $p_{adj} = 0.042$, AIC 558.6).

Таблица 4. Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с риском РЛ у женщин

Ген, нуклеотидная замена, SNP	Группа	Модель	OR _{adj}	<i>p</i>	<i>p</i> _{cor}	AIC
<i>APEX1</i> 444T>G (rs1130409)	Общая	Лог-аддитивная	0.71 (0.54–0.92)	0.0095	0.057	678.2
	Курящие	Рецессивная	0.15 (0.03–0.67)	0.0027	0.0162	152.8
	Некурящие	Лог-аддитивная	0.72 (0.54–0.96)	0.026	0.156	557.7
<i>XRCC1</i> 839G>A (rs25489)	Общая	Доминантная	0.55 (0.36–0.87)	0.0082	0.0492	678.1
	Курящие	Лог-аддитивная	0.48 (0.20–1.16)	0.084	0.504	158.8
	Некурящие	Сверхдоминантная	0.60 (0.36–0.99)	0.042	0.252	558.6
<i>hOGG1</i> 977C>G (rs1052133)	Общая	Доминантная	0.62 (0.43–0.89)	0.01	0.06	678.4
	Курящие	Доминантная	0.71 (0.33–1.52)	0.37	2.22	161
	Некурящие	Доминантная	0.57 (0.38–0.85)	0.0055	0.033	555
<i>XPB</i> 2251T>G (rs13181)	Общая	Сверхдоминантная	0.82 (0.57–1.19)	0.3	1.8	683.9
	Курящие	Лог-аддитивная	1.25 (0.70–2.23)	0.45	2.7	161.2
	Некурящие	Доминантная	0.80 (0.54–1.18)	0.25	1.5	561.4
<i>XPG</i> 3310G>C (rs17655)	Общая	Сверхдоминантная	0.85 (0.58–1.23)	0.38	2.28	684.2
	Курящие	Лог-аддитивная	1.38 (0.80–2.40)	0.25	1.5	160.5
	Некурящие	Сверхдоминантная	0.66 (0.44–0.99)	0.046	0.276	558.7
<i>XPC</i> 2815A>C (rs2228001)	Общая	Доминантная	0.56 (0.39–0.81)	0.0018	0.0108	675.2
	Курящие	Сверхдоминантная	1.88 (0.88–4.00)	0.1	0.6	159.1
	Некурящие	Доминантная	0.36 (0.18–0.69)	0.0051	0.0306	548.8

Примечание. OR_{adj} – показатель отношения шансов для редкого аллеля с поправкой на возраст, курение; *p* – значимость различий между группами; AIC – критерий Акайке.

При изучении отдельных гистологических форм РЛ статистически значимая ассоциация была выявлена только в группе женщин больных немелкоклеточным раком легких. Ассоциация с развитием данного типа РЛ была выявлена для вариантов гена *XPC 2815A>C* в лог-аддитивной модели (OR = 1.56, 95%CI: 1.17–2.07; *p* = 0.002).

В результате анализа полиморфизма генов репарации у женщин в связи с риском развития РЛ с метастазами в отдаленные органы были выявлены ассоциации с вариантами гена *XRCC1 839G>A* в доминантной модели (OR = 2.30, 95%CI: 1.39–3.79; *p* = 0.0011), гена *XPC 2815A>C* в лог-аддитивной модели (OR = 1.74, 95%CI: 1.28–2.37; *p* = 0.0004).

Важным этапом ассоциативных исследований является выявление взаимодействий между генами

с целью определения комбинаций полиморфных локусов, которые имеют наибольшую патогенетическую значимость для развития заболевания. В результате анализа межгенных взаимодействий методом MDR были определены две трехлокусные модели, детерминирующие риск развития РЛ у женщин (табл. 5).

Первая модель включала в себя гены *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)*. Кластерный анализ позволил установить тесное взаимодействие и взаимное усиление эффектов (синергизм) между полиморфными локусами *XPB 2251T>G* и *XPC 2815A>C*, тогда как эффект гена *XPG 3310G>C* не зависел от других генов, входящих в модель. При этом наибольший вклад в развитие РЛ у женщин опреде-

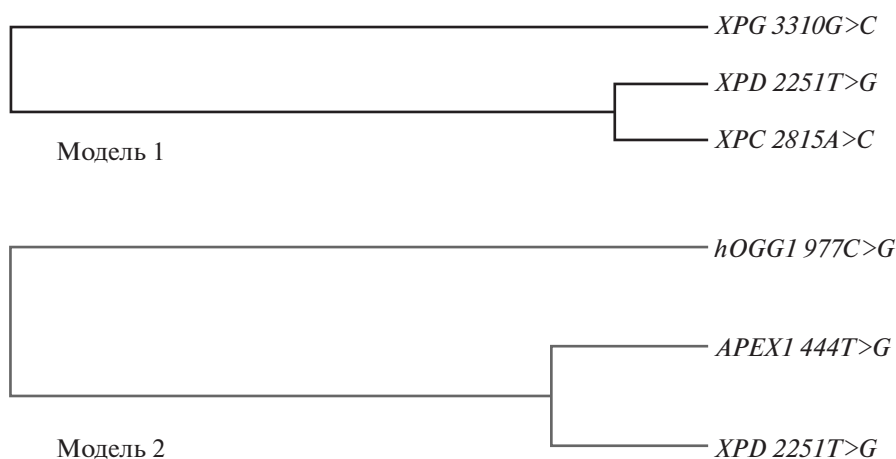


Рис. 1. Дендрограмма межгенных взаимодействий у женщин больных РЛ. Короткие линии указывают на сильное взаимодействие генных локусов, длинные – на слабую связь; черным цветом указывается синергизм, т.е. взаимное усиление эффектов между локусами, серым – дублирование эффектов между локусами.

лен для гена *XPC 2815A>C* (H (энтропия) = 1.59%) (рис. 1).

Вторая модель ген-генного взаимодействия, ассоциированная с развитием РЛ у женщин, включала полиморфные варианты генов *APEX1 444T>G* (*rs1130409*), *hOGG1 977C>G* (*rs13181*), *XPD 2251T>G* (*rs13181*). Был выявлен кластер тесно взаимодействующих генов *APEX1 444T>G* и *XPD 2251T>G*, эффекты которых синонимичны. Данный кластер образовывал единый блок с геном *hOGG1 977C>G* с дублирующим эффектом данных генов (рис. 1). В данной модели наибольший вклад вносил ген-триггер *APEX1 444T>G* ($H = 1.54\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные эпидемиологические данные указывают на то, что риск формирования РЛ среди женщин увеличивается и к 2030 г. заболевае-

мость РЛ превысит показатели рака молочной железы в большинстве развитых стран [18].

Известно, что курение является наиболее важным фактором риска развития РЛ, но за последние 30 лет заболеваемость и смертность от РЛ увеличивается и у некурящих женщин [19, 20]. Заболеваемость РЛ у некурящих женщин может быть связана как с генетическими факторами, так и с влиянием окружающей среды [21]. Сергу с коллегами обнаружили, что женщины с РЛ имели значительно меньшее воздействие табачного дыма, чем мужчины, и средний возраст женщин с диагностированным РЛ был ниже [22].

По мнению некоторых авторов, такие факторы как выбросы промышленных предприятий, кипящие растительные масла, пассивное курение могут выступать в качестве факторов риска РЛ для некурящих пациентов [23]. Некоторые канцерогены, похожие на табачный дым, были идентифицированы в нагретых маслах, включая поли-

Таблица 5. Анализ межгенных взаимодействий при формировании РЛ у женщин

Сочетания полиморфных локусов в модели	Тр. Val. Acc.	Test. Val. Acc.	Sign Test (p)	Se	Sp	CVC	Pre
<i>XPD 2251T>G</i> <i>XPG 3310G>C</i> <i>XPC 2815A>C*</i>	0.6141	0.5724	0.0018	0.6667	0.4615	10/10	0.6977
<i>APEX1 444T>G</i> <i>hOGG1 977C>G</i> <i>XPD 2251T>G*</i>	0.6038	0.5500	0.0001	0.4840	0.7192	10/10	0.6741

Примечание. Тр.Val.Acc. – тренировочная сбалансированная точность. Test.Val.Acc. – тестируемая сбалансированная точность; Sign Test (p) – тест на значимость; Se – чувствительность; Sp – специфичность; CVC – повторяемость результата; Pre (Precision) – точность модели; * алгоритм полного поиска (Exhaustive search algorithm).

циклические ароматические углеводороды, ароматические амины и нитрополициклические ароматические углеводороды [24]. Ряд авторов показали, что воздействие нагретых паров растительного масла может быть значимым фактором риска РЛ для некурящих женщин [25–27].

По данным литературы известно, что полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в репарации ДНК, может быть значимо связан с риском развития немелкоклеточной формы РЛ у женщин [28, 29]. В результате проведенного настоящего исследования были выявлены ассоциации между унаследованными вариантами ряда генов ферментов репарации ДНК и риском развития РЛ у женщин, проживающих в Кузбассе. Ранее исследования, проводившиеся нами в смешанной группе индивидов (мужчин и женщин), проживающих в той же местности, показали другие результаты [16]. Была показана значимость вариантов гена *XPD 2251T>G (rs13181)* в подгруппе мужчин, *APEX1 444T>G (rs1130409)* – у курильщиков, *NBS1 553C>G (rs1805794)* – у работников угольной промышленности. В подгруппе женщин были выявлены ассоциации лишь с вариантами гена *ATM 557G>A (rs1801516)*, а по генам *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *hOGG1 977C>G (rs1052133)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)* статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Однако объем выборки женщин в данном исследовании был очень мал: 41 человек больных РЛ и 72 здоровые женщины. Конечно, этот результат стоит рассматривать лишь как предварительный, требующий верификации. В настоящем исследовании выборка женщин была существенно увеличена (суммарно $n = 522$), что позволило получить новые данные и выявить ассоциации вариантов генов *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *hOGG1 977C>G (rs1052133)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)* с риском формирования РЛ у женщин, проживающих в промышленном регионе.

Как известно, продукты генов *APEX1 444T>G* и *hOGG1 977C>G* играют важную роль в реализации механизмов эксцизионной репарации оснований (BER-base nucleotide excision repair) [30, 31]. Ген *APEX1* локализован в локусе 14q11.2-q12, кодирует специализированный фермент – апуриновую/апириимидиновую (AP)-эндонуклеазу, удаляющую из ДНК AP-сайты, которые способны нарушать процессы репликации ДНК и значительно увеличивать вероятность гибели клетки. Полиморфный вариант гена *APEX1 444T>G (rs1130409)*, несущий трансверсию тимина на гуанин ($T \rightarrow G$) в позиции 444, приводит к замене аминокислоты аспарагин (Asp) на глутаминовую кислоту (Glu) в положении 148. Ранее было выявлено, что аллель *G* кодирует фермент со сниженной активностью

эндонуклеазы и сниженной эффективностью ДНК-связывания [32]. Генотип *GG* также ассоциирован с большей задержкой G2-фазы клеточного цикла [33]. Значимость полиморфизма данного гена достаточно много изучали у больных РЛ, но результаты оказались противоречивы [34, 35]. В немецкой популяции вариант *Glu148Glu* имел защитный эффект (OR = 0.77, 95%CI: 0.51–1.16) [36], в то время как у китайцев риск развития РЛ оказался в 2 раза выше при носительстве варианта *Glu148Glu*, чем *Asp148Asp* (OR = 2.13, 95%CI: 0.96–4.74) [37]. Риск развития РЛ у женщин в нашем исследовании был связан с наличием редкого аллеля *G*. Ассоциация с РЛ установлена в рецессивной модели в группе курящих женщин, а также в лог-аддитивной модели в группе некурящих и в общей выборке. Ранее ассоциацию вариантов гена *APEX1 444T>G (rs1130409)* и РЛ отмечали только у курильщиков [16], проживающих в угольном регионе, но доля женщин в обследованной выборке была невелика (16.7%).

Ген *hOGG1* (human 8-oxoguanine DNA glycosylase) кодирует ключевой фермент BER, удаляющий из ДНК остатки 8-оксогуанина, образующегося под действием активных форм кислорода. Обнаружены два типа оксогуанин-гликозилаз длиной 345 и 424 аминокислоты (α -*hOGG1* и β -*hOGG1*). Мишенью этих белков являются ядро и митохондрии, причем ядерная α -*hOGG1* вырезает охoG и 2'-6-диамино-4-гидрокси-5-N-метилформамид-пиримидин (Me-FapyGua). Полиморфный вариант гена *hOGG1 977C>G (rs1052133)*, несущий трансверсию цитозина на гуанин ($C \rightarrow G$) в позиции 977, приводит к замене аминокислоты серин (Ser) на цистеин (Cys) в положении 326. Исследования показали, что вариант аллеля *G* гена *hOGG1 977C>G (rs1052133)* связан с более низкой активностью фермента [38], что способствует накоплению окислительных аддуктов (8-оксо-G) и может увеличить скорость мутаций [39].

В ряде исследований было выявлено влияние варианта *Ser326Cys* на риск развития РЛ. Kohno соавт. при исследовании полиморфного варианта *hOGG1 977C>G (rs1052133)* обнаружили, что замена *Ser326Cys* в составе белка способствует уменьшению возможности репарации 8-оксогуанина [40]. Мета-анализ полиморфизма *hOGG1 977C>G (rs1052133)* с использованием данных 18 исследований указал на возможность вклада полиморфных вариантов *Ser326Cys* в повышение риска развития немелкоклеточной формы РЛ в азиатской популяции [41]. Также положительную корреляцию между гомозиготным вариантом *Cys326Cys* гена *hOGG1 977C>G (rs1052133)* и развитием РЛ показали исследования, которые были проведены на курильщиках [42, 43]. Однако есть результаты, демонстриро-

вавшие противоположные результаты [44, 45]. Причины различий результатов не вполне ясны, но они могут быть связаны, в том числе, и со спецификой ген-генных и ген-средовых взаимодействий.

Ген *XPC* расположен в локусе 3p25 и содержит 16 экзонов и 15 интронов. Кодируемый им белок играет значимую роль в механизмах эксцизионной репарации нуклеотидов ДНК (NER – nucleotide excision repair). Биологическая роль *XPC* состоит в том, что этот белок объединяется с HR23Вс образованием *XPC*–HR23В комплекса, являющегося самым ранним детектором повреждения, который запускает репарацию генома в целом [46, 47]. Комплекс *XPC*–HR23В после связывания с повреждением индуцирует специфическое конформационное изменение (включая локальное раскрытие ДНК), которое затем инициирует другие факторы, такие как ХРА и РРА. Известно, что аллель *C* гена *XPC 2815A>C (rs2228001)* ассоциируется с уменьшением репаративной способности ДНК [48, 49]. По данным литературы известна роль полиморфных вариантов этого гена в развитии злокачественных новообразований. Ну с соавт. выявили ассоциацию гетерозиготного и гомозиготного генотипов по минорному аллелю локуса Lys939Gln с риском развития РЛ в Китае [50]. Была показана значимая ассоциация полиморфизма Gln939Gln гена *XPC 2815A>C (rs2228001)* и риска развития РЛ у женщин в работе Letkova с соавт. [51].

В последние годы стало известно, что многие гены системы репарации ДНК играют важную роль в метастазировании опухолей [52]. При исследовании генетического полиморфизма у женщин больных РЛ с метастазами нами были выявлены ассоциации метастатических форм РЛ с вариантами генов *XRCC1 1839G>A (rs25489)* и *XPC 2815A>C (rs2228001)*.

Ген *XRCC1* (X-ray cross-complementing group I, локус 19q13.2) кодирует белок, который является интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований (BER) [53]. Белок является каркасным с важными участками в N-концевой области: домен 1 BRCT и домен 2 BRCT. Эти домены образуют комплекс как минимум с тремя различными ферментами: поли-АДФ-рибозной полимеразой (ПАРП), ДНК-лигазой III и ДНК-полимеразой β [54]. Данная система обеспечивает защиту клетки от негативного воздействия агентов, модифицирующих азотистые основания ДНК и разрушающих ее сахарофосфатный остов. К таковым относятся разнообразные экзогенные и эндогенные генотоксические факторы [55]. Полиморфные варианты в этих областях могут влиять на связывание этих доменов с соответствующими ферментами, таким образом нарушая путь BER. Было уста-

новлено, что полиморфный вариант Arg280His гена *XRCC1 1839G>A (rs25489)* влияет на эффективность репарации ДНК и ассоциирован с повышенным риском РЛ [56–58].

При разделении по стадиям заболевания больных РЛ женщин не было отмечено ассоциаций с генетическим полиморфизмом. Это может быть обусловлено пока недостаточным объемом выборки. В целом данный вопрос малоизучен. Несколько исследований показали, что у женщин с РЛ прогноз лучше, чем у мужчин, вне зависимости от стадии заболевания [59–61].

В рамках настоящего исследования проведено моделирование межгенных взаимодействий методом MDR. Для оценки межгенных взаимодействий с помощью MDR-анализа в отношении риска развития РЛ у женщин использовали алгоритм всестороннего поиска (Exhaustive search algorithm), который оценивал все возможные комбинации исследованных полиморфных локусов. В результате анализа были выявлены наиболее информативные модели межгенных взаимодействий, детерминирующих формирование РЛ у женщин: *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)* и *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *hOGG1 977C>G (rs13181)*, *XPB 2251T>G (rs13181)*.

Первая модель межгенных взаимодействий включала в себя гены *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)*. Между генами *XPB* и *XPC* было выявлено взаимно усиливающее действие (синергизм), тогда как ген *XPG* представлял собой локус с независимым эффектом.

Ген *XPB* (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2 [Xeroderma pigmentosum group D]) кодирует АТФ-независимую хеликазу. Это ключевой белок BER, который узнает и исправляет различные мутации (сшивки оснований, тиминовые димеры, ДНК-аддукты, окислительные повреждения ДНК и др.), образующиеся, например, после УФ-облучения или оксидативного стресса. В составе транскрипционного комплекса хеликазы *XPB* раскручивает цепь ДНК, обеспечивая доступ эндонуклеаз к поврежденному участку [62]. Полиморфный вариант гена *XPB 2251T>G (rs13181)*, несущий трансверсию тимина на гуанин ($T \rightarrow G$) в позиции 2251, приводит к замене аминокислоты лизин (Lys) на глутамин (Gln) в положении 751. Аллель *G* идентифицируется с более высоким уровнем аддуктов ДНК, низкой репарационной способностью, увеличением частоты хроматидных разрывов [63, 64].

Ген *XPG* кодирует белок, представляющий собой эндонуклеазу, которая вырезает поврежденный

участок ДНК. *XPG* взаимодействует с комплексом *TFIIH* и обеспечивает прикрепление хеликаз и правильное расплетание цепей ДНК, делая их доступными для действия эндонуклеаз. Нарушение взаимодействия *XPG–TFIIH* приводит к диссоциации хеликаз и нарушению белкового комплекса, прерывая процесс репарации [65].

В нашем исследовании, исходя из таблиц сопряженности, было выявлено четыре варианта наиболее рискованных комбинаций, включающих в себя *TT* (или *TG*) гена *XPB 2251T>G (rs13181)*, *GG* (или *GC*) гена *XPG 3310G>C (rs17655)* и минорный вариант *CC* гена *XPC 2815A>C (rs2228001)* (53 человека). Также сочетаниями риска развития РЛ у женщин являлись комбинации *TG* (или *GG*) гена *XPB 2251T>G (rs13181)*, *GG* (или *GC*) гена *XPG 3310G>C (rs17655)* и гетерозиготного генотипа *AC* гена *XPC 2815A>C (rs2228001)* (89 человек).

Вторую модель межгенных взаимодействий, связанную с развитием РЛ у женщин, составили полиморфные локусы *APEX1 444T>G (rs1130409)*, *hOGG1 977C>G (rs13181)*, *XPB 2251T>G (rs13181)*. Между генами *APEX1 444T>G* и *XPB 2251T>G* было выявлено сильное взаимодействие, но их влияние дублировалось, а ген *hOGG1 977C>G* образовывал единый кластер с дублирующим эффектом данных генов.

Наиболее рискованными в нашем исследовании являлись пять комбинаций генотипов, включающих в себя гетерозиготный (*CG*) или минорный (*GG*) генотипы гена *hOGG1 977C>G (rs13181)*. Из них три содержали гетерозиготный генотип *CG* гена *hOGG1 977C>G (rs13181)*, гетерозиготный генотип *TG* гена *XPB 2251T>G (rs13181)* и все варианты генотипов гена *APEX1 444T>G (rs1130409)* (64 человека). Одна из рискованных комбинаций состояла из минорного варианта *GG* гена *APEX1 444T>G (rs1130409)*, гетерозиготного генотипа *CG* гена *hOGG1 977C>G (rs13181)* и мажорного генотипа *TT* гена *XPB 2251T>G (rs13181)* (11 человек). Шесть женщин больных РЛ имели рискованную комбинацию, содержащую минорный генотип *GG* гена *hOGG1 977C>G (rs13181)*, гетерозиготный генотип *TG* гена *APEX1 444T>G (rs1130409)* и генотип *TT* гена *XPB 2251T>G (rs13181)*, тогда как в группе здоровых женщин данного варианта не было выявлено.

Таким образом, в нашем исследовании были найдены новые значимые маркеры риска возникновения РЛ, а также определены две трехлокусные модели взаимодействия генов репарации ДНК, детерминирующие риск развития РЛ у женщин: *XPB 2251T>G (rs13181)*, *XPG 3310G>C (rs17655)*, *XPC 2815A>C (rs2228001)* и *APEX1*

444T>G (rs1130409), *hOGG1 977C>G (rs13181)*, *XPB 2251T>G (rs13181)*.

Исследование поддержано Государственным заданием на 2019–2021 гг. № 0352-2019-0011.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spaggiari L., Leo F., Veronesi G. et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. V. 83. № 1. P. 223–229.
2. Sihoe A.D. Reasons not to perform uniportal VATS lobectomy // *J. Thorac. Dis.* 2016. V. 8. P. 333–343.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
4. Martín-Sánchez J.C., Lunet N., González-Marrón A. et al. Projections in breast and lung cancer mortality among women: A Bayesian analysis of 52 countries worldwide // *Cancer Res.* 2018. V. 78. № 15. P. 4436–4442. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0187>
5. Sher D.J., Fidler M.J., Liptay M.J. et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* 2015. V. 88. № 3. P. 267–274.
6. Nga M.E., Mohd Omar M.F., Lim D.G. et al. Using immunohistochemistry to evaluate protein expression levels of female sex hormone receptors (ER, PR) and epidermal growth factor receptor family members (EGFR, HER2) in East Asian non-small cell lung cancers (NSCLC) // *J. Thorac. Oncology.* 2007. V. 2. № 8. P. 502–503. <https://doi.org/10.1097/01.jto.0000283496.66021.67>
7. Stapelfeld C., Neumann K.T., Maser E. Different inhibitory potential of sex hormones on NNK detoxification *in vitro*: A possible explanation for gender-specific lung cancer risk // *Cancer Letters.* 2017. V. 405. P. 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.016>
8. Hoeijmaker J.H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer // *Nature.* 2001. V. 411. P. 366–374.
9. Khanna K.K., Jackson S.P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection // *Nat. Genet.* 2001. V. 27. P. 247–254.

10. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease // *Nature*. 2009. V. 461. P. 1071–1078.
11. Hartlerode A.J., Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells // *Biochem. J.* 2009. V. 423. № 2. P. 157–168.
12. Paris C., Bioucas-Dias J., Bruzzone L. A hierarchical approach to superresolution of multispectral images with different spatial resolutions // *IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium (IGARSS)*. 2017. P. 2589–2592.
13. Catana A., Popp R.A., Pop M. et al. Genetic polymorphism of DNA repair gene ERCC2/XPD (Arg156Arg) (A22541C) and lung cancer risk in Northern Romania // *Revista Română de Medicină de Laborator*. 2012. V. 20. № 2. P. 157–161.
14. Akhmadishina L.Z., Giliyazova I.R., Kutlyeva L.R. et al. DNA repair XPC1 and XPD genes polymorphism as associated with the development of bladder cancer and renal cell carcinoma // *Rus. J. Genet.* 2014. V. 50. № 4. P. 481–490.
<https://doi.org/10.1134/S1022795414040024>
15. Bakanova M.L., Minina V.I., Savchenko Y.A. et al. Links between DNA-repair gene polymorphisms and chromosomal aberrations in lung-cancer patients // *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2013. V. 28. P. 133–136.
16. Minina V.I., Bakanova M.L., Soboleva O.A. et al. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region // *Eur. J. Cancer Prev.* 2019. V. 28. № 6. P. 522–528.
17. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. N.Y.: Cold Spring Harbor Lab., 1989. 1659 p.
18. Martín-Sánchez J.C., Lunet N., González-Marrón A. et al. Projections in breast and lung cancer mortality among women: A Bayesian analysis of 52 countries worldwide // *Cancer Res.* 2018. V. 78. № 15. P. 4436–4442.
19. Thomas L., Doyle L.A., Edelman M.J. Lung cancer in women: Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy // *Chest*. 2005. V. 128. P. 370–381.
20. Belani C.P., Marts S., Schiller J. et al. Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research // *Lung Cancer*. 2007. V. 55. P. 15–23.
21. Matullo G., Dunning A.M., Guarrera S. et al. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study // *Carcinogenesis*. 2006. V. 27. P. 997–1007.
22. Cerny D., Cerny T., Ess S. et al. Lung cancer in the Canton of St. Gallen, Eastern Switzerland: sex-associated differences in smoking habits, disease presentation and survival // *Onkologie*. 2009. V. 32. P. 69–73.
23. Li T., Huang H., Liao D. et al. Genetic polymorphism in HLA-G 3'UTR 14-bp ins/del and risk of cancer: A metaanalysis of case-control study // *Mol. Genet. Genomics*. 2015. V. 290. P. 1235–1245.
24. Chiang T.A., Wu P.F., Ko Y.C. Identification of carcinogens in cooking oil fumes // *Environ Res.* 1999. V. 81. № 1. P. 18–22.
25. Li M., Yina Z., Guan P. et al. XRCC1 polymorphisms, cooking oil fume and lung cancer in Chinese women nonsmokers // *Lung Cancer*. 2008. V. 62. P. 145–151.
26. Ko Y., Cheng L., Lee C. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers // *Am. J. Epidemiol.* 2000. V. 151. P. 140–147.
27. Xue X., Yin Z., Lu Y. et al. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. 71157.
28. Su Y., Zhang H., Xu F. et al. DNA repair gene polymorphisms in relation to non-small cell lung cancer survival // *Cell Physiol. Biochem*. 2015. V. 36. P. 1419–1429.
29. Xu W., Liu D., Yang Y. et al. Association of CHEK2 polymorphisms with the efficacy of platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer in Chinese never-smoking women // *J. Thorac. Dis.* 2016. V. 8. № 9. P. 2519–2529.
30. Hung R.J., Hall J., Brennan P. et al. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* 2005. V. 162. P. 925–942.
31. Simonelli V., Mazzei F., D'Errico M. et al. Gene susceptibility to oxidative damage: From single nucleotide polymorphisms to function // *Mutat. Res.* 2012. V. 731. P. 1–13.
32. Hadi M.Z., Coleman M.A., Fidelis K. et al. Functional characterization of ApeI variants identified in the human population // *Nucl. Acids Res.* 2000. V. 28. № 20. P. 3871–3879.
33. Hu J.J., Smith T.R., Miller M.S. et al. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity // *Carcinogenesis*. 2001. V. 22. P. 917–922.
34. De Ruyck K., Szaumkessel M., De Rudder I. et al. Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk // *Mutat. Res.* 2007. V. 631. № 2. P. 101–110.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.03.010>
35. Kiyohara C., Takayama K., Nakanishi Y. Association of genetic polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk: a meta-analysis // *Lung Cancer*. 2006. V. 54. P. 267–283.
36. Popanda O., Schattenberg T., Phong C.T. et al. Specific combinations of DNA repair gene variants and increased risk for non-small cell lung cancer // *Carcinogenesis*. 2004. V. 25. P. 2433–2441.
37. Shen M., Berndt S.I., Rothman N. et al. Polymorphisms in the DNA base excision repair genes APEX1 and XRCC1 and lung cancer risk in Xuan Wei, China // *Anticancer Res.* 2005. V. 25. P. 537–542.
38. Manini P., De Palma G., Andreoli R. et al. Biomarker of nucleic acid oxidation, polymorphism in, and expres-

- sion of, hOGG1 gene in styrene-exposed worke // *Toxicol. Lett.* 2009. V. 190. № 1. P. 41–47.
39. *Rihs H.P., Marczynski B., Lotz A. et al.* Modulation of oxidative DNA damage by repair enzymes XRCC1 and hOGG1 // *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2012. V. 75. P. 588–596.
 40. *Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al.* Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA // *Oncogene.* 1998. V. 16. P. 3219–3225.
 41. *Guan P., Huang D., Yin Z. et al.* 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 Pacific J. Cancer Pre.* 2012. V. 12. P. 1067–1072.
 42. *Zienolddiny S., Campa D., Lind H. et al.* Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer // *Carcinogenesis.* 2006. V. 27. P. 560–567.
 43. *Liu C.J., Hsia T.C., Tsai R.Y. et al.* The joint effect of hOGG1 single nucleotide polymorphism and smoking habit on lung cancer in Taiwan // *Anticancer Res.* 2010. V. 30. P. 4141–4146.
 44. *Wikman H., Risch A., Klimek F.* hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): Significance for lung cancer susceptibility in a Caucasian population // *Int J. Cancer.* 2000. V. 88. P. 932–937.
 45. *Park J., Chen L., Tockman M.S. et al.* The human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 (hOGG1) DNA repair enzyme and its association with lung cancer risk // *Pharmacogenetics.* 2004. V. 14. P. 103–109.
 46. *Sugasawa K.* XPC: its product and biological roles // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. V. 637. P. 47–56.
 47. *Volker M., Moné M.J., Karmakar P. et al.* Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors *in vivo* // *Mol. Cell.* 2001. V. 8. P. 213–224.
 48. *Qiao Y., Spitz M.R., Shen H. et al.* Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes // *Carcinogenesis.* 2002. V. 23. P. 295–299.
 49. *Vodicka P., Kumar R., Stetina R. et al.* Genetic polymorphisms in DNA repair genes and possible links with DNA repair rates, chromosomal aberrations and single-strand breaks in DNA // *Carcinogenesis.* 2004. V. 25. P. 757–763.
 50. *Hu Z., Wang Y., Wang X. et al.* DNA repair gene XPC genotypes/haplotypes and risk of lung cancer in a Chinese population // *Int. J. Cancer.* 2005. V. 115. P. 478–483.
 51. *Letkova L., Matakova T., Musak L. et al.* DNA repair genes polymorphism and lung cancer risk with the emphasis to sex differences // *Mol. Biol. Rep.* 2013. V. 40. № 9. P. 5261–5273.
 52. *Broustas C., Lieberman H.* DNA damage response genes and the development of cancer metastasis // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 2. P. 111–130.
 53. *Jiang J., Liang X., Zhou X. et al.* DNA repair gene X-ray repair cross complementing group 1 Arg194Trp polymorphism on the risk of lung cancer: A meta-analysis on 22 studies // *J. Thorac. Oncol.* 2010. V. 5. P. 1741–1747.
 54. *Hanssen-Bauer A., Solvang-Garten K., Akbari M. et al.* X-ray repair cross complementing protein 1 in base excision repair // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. V. 13. P. 17210–17229.
<https://doi.org/10.3390/ijms131217210>
 55. *Wood R.D., Mitchel M., Sgouros J. et al.* Human DNA repair genes // *Science.* 2001. V. 291. P. 1284–1289.
 56. *Ratnasinghe D., Yao S.X., Tangrea J.A. et al.* Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001. V. 10. P. 119–123.
 57. *Misra R.R., Ratnasinghe D., Tangrea J.A. et al.* 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 Lett.* 2003. V. 191. P. 171–178.
 58. *Hung R.J., Brennan P., Canzian F. et al.* Large-scale investigation of base excision repair genetic polymorphisms and lung cancer risk in a multicenter study // *J. Natl Cancer Inst.* 2005. V. 97. P. 567–576.
 59. *Asamura H., Goya T., Koshiishi Y. et al.* A Japanese lung cancer registry study: Prognosis of 13,010 resected lung cancers // *J. Thorac. Oncol.* 2008. V. 3. № 1. P. 46–52.
 60. *Chang J., Asamura H., Kawachi R. et al.* Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009. V. 137. P. 807–812.
 61. *Wang B., Huang J., Cheng C. et al.* Lung cancer and prognosis in Taiwan a population-based cancer registry // *J. Thorac. Oncol.* 2013. V. 8. № 9. P. 1128–1135.
 62. *Broughton B.C., Steingrimsdottir H., Lehmann A.R.* Five polymorphisms in the coding sequence of the Xeroderma pigmentosum group D gene // *Mutat. Res.* 1996. V. 362. P. 209–211.
 63. *Hou S.M., Failt S., Andelini S. et al.* The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk // *Carcinogenesis.* 2002. V. 23. P. 599–603.
 64. *Au W.W., Salama S.A., Sierra-Torres C.H.* Functional characterization of polymorphism in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays // *Environ. Health Perspect.* 2003. V. 111. P. 1842–1850.
 65. *Ito S., Kuraoka I., Chymkowitch P. et al.* XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: Implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients // *Mol. Cell.* 2007. V. 26. P. 231–243.

Studying the Role of DNA Repair Genes Polymorphism in Formation of Preposition to Lung Cancer Development in Women

R. A. Titov^{a, *}, V. I. Minina^{a, b, **}, A. V. Torgunakova^a, V. Yu. Buslaev^a,
E. N. Voronina^c, A. Yu. Prosekov^b, V. A. Titov^d, and A. N. Glushkov^a

^aFederal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, Kemerovo, 650065 Russia

^bKemerovo State University, Kemerovo, 650043 Russia

^cInstitute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^dKuzbass Clinical Oncologic Dispensary, Kemerovo, 650036 Russia

*e-mail: ruslan-tito00@rambler.ru

**e-mail: vminina@mail.ru

We examined 522 women of Russian nationality residing in Kemerovo oblast, Russia, including 273 patients with lung cancer and 249 women of similar age with no signs of cancer. The aim of this study was a comparative analysis of polymorphic variants of DNA repair genes: *APEX1 444T>G* (*rs1130409*), *XRCC1 1839G>A* (*rs25489*), *hOGG1 977C>G* (*rs1052133*), *XPD 2251T>G* (*rs13181*), *XPG 3310G>C* (*rs17655*), *XPC 2815A>C* (*rs2228001*) in lung cancer patients and individuals without cancer living in the same area. Single-locus effects analysis showed significant associations between lung cancer risk and variants of the *XPC 2815A>C* gene (*rs2228001*) (OR = 0.56, CI: 0.39–0.81, $p = 0.0018$) in the overall group, *APEX1 444T>G* (*rs1130409*) gene (OR = 0.15, CI: 0.03–0.67, $p = 0.0027$) in the smoking group, *XPC 2815A>C* (*rs2228001*) gene (OR = 0.36, CI: 0.18–0.69, $p = 0.0051$) and *hOGG1 977C>G* (*rs1052133*) (OR = 0.57, CI: 0.38–0.85, $p = 0.0055$) in the nonsmoker group. MDR analysis of gene-gene interactions showed that *XPD 2251T>G* and *XPC 2815A>C*; *APEX1 444T>G* and *XPD 2251T>G* genes closely interact and mutually increase lung cancer risk in West Siberian women.

Keywords: lung cancer, polymorphism of the *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPD*, *XPG*, *XPC* genes.