

УДК 616.98 [578.825: 616.155.392]: 614.876

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ БІЛКИ РЕПАРАЦІЇ ДНК, НА РИЗИК РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Чумак А. А.¹, Білоус Н. І.², Абраменко І. В.³, Костін О. В.⁴

Вплив поліморфізмів генів, що кодують білки репарації ДНК, на ризик розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. — А. А. Чумак¹, Н. І. Білоус², І. В. Абраменко³, О. В. Костін⁴. — За допомогою полімеразної ланцюгової реакції та рестрикції отриманих продуктів реакції проведено дослідження поліморфізмів генів білків репарації ДНК (Arg399Gln XRCC1, Lys751Gln XPD) у 179 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ; включно 49 тих, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання) та 89 осіб контрольної групи. Визначена частота поліморфізмів XRCC1–199, XPD–751, яка у хворих на ХЛЛ суттєво не відрізнялась від контрольної когорти. Встановлена асоціація генотипу GG гену XRCC1 з розвитком трансформації Ріхтера на тлі проведення лікування та протективний вплив генотипу GG гену XPD на перебіг захворювання. Залежно від радіаційного анамнезу хворих виявлені деякі відмінності в частоті окремих поліморфізмів, які потребують перевірки на більшій когорті пацієнтів.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, гени білків репарації ДНК, поліморфізм, іонізуюче випромінювання, Чорнобильська катастрофа.

Адреса: ¹ – Державна установа „Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ, e-mail: rapatolia@mail.ru; ² – Державна установа „Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ, e-mail: nbilous@yahoo.com; ³ – Державна установа „Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ, e-mail: nbilous@yahoo.com; ⁴ – Державна установа „Науковий центр радіаційної медицини АМН України”, м. Київ, e-mail: kostinaleksey@rambler.ru

The influence of DNA repair gene's polymorphisms on risk of development of chronic lymphocytic leukemia after Chornobyl NPP catastrophe. — A. Chumak, N. Bilous, I. Abramenko, A. Kostin. — The polymorphisms of Arg399Gln XRCC1 and Lys751Gln XPD DNA repair genes were studied in 179 chronic lymphocytic leukemia patients (among them 49 patients suffered due to Chornobyl NPP accident) and 89 persons of control group using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. The frequency of these polymorphisms did not differ in CLL patients and control group. The association of GG XRCC1 genotype and development of Richter transformation under treatment was found, GG XPD genotype on the contrary had protective influence on CLL course. Some difference of polymorphisms' frequency in CLL patients depending on radiation anamnesis was revealed that needs confirmation on larger cohort.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, DNA repair genes, polymorphism, ionizing radiation, Chornobyl NPP accident.

Address: ¹ – State Institution “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, e-mail: rapatolia@mail.ru; ² – State Institution “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine” Kyiv, e-mail: nbilous@yahoo.com; ³ – State Institution “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine” Kyiv, e-mail: nbilous@yahoo.com; ⁴ – State Institution “Research Centre for Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine” Kyiv, e-mail: kostinaleksey@rambler.ru

Вступ

Геном людини перебуває під постійним впливом ендогенних продуктів метаболізму і факторів довкілля, які можуть пошкоджувати хімічну структуру ДНК та змінювати експресію окремих генів. Окиснення та алкілування нуклеотидних основ, утворення громіздких хімічних додатків (*adducts*) і поперечних зв'язків з сусідніми нуклеотидами відбувається тисячі разів на день. Щоб забезпечити повну і точну реплікацію та транскрипцію ДНК, такі форми ушкоджень повинні бути усунені.

Різні білки беруть участь у розпізнаванні модифікацій ДНК і репарують їх за рахунок безпосе-

редніх зворотних хімічних змін або знаходять їх, щоб видалити за допомогою ексцизійної репарації [5]. Таким чином, специфічні білкові молекули системи репарації ДНК є «останньою лінією оборони» в боротьбі за стабільність генома. Вірогідно, що будь-які зміни в генах, які кодують білки репарації, впливають на здатність клітин відновлювати свій генетичний матеріал, тим самим здійснюють вплив на ризик малігнізації. Мутації в генах системи репарації ДНК зустрічаються вкрай рідко і призводять до внутрішньоутробної загибелі плода, що свідчить про важливе значення цих генів для життєдіяльності організму [20]. Однак, відомі окремі поліморфізми, які модифікують функцію бі-

лків дикого типу і, таким чином, порушують репаративний потенціал клітин. Це має особливе значення при впливі на організм негативних зовнішніх факторів (паління, ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання), коли кількість пошкоджень ДНК досягає критичного рівня.

Останнім часом почали з'являтися дані, які ставлять під сумнів домінуючу раніше точку зору про відсутність зв'язку між розвитком хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) та дією іонізуючого випромінювання (ІВ) [14, 22, 24]. Попередніми дослідженнями ми виявили певне підвищення частоти розвитку вторинних пухлин у хворих на ХЛЛ, учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на Чорнобильській АЕС [7]. Це спонукало нас висловити припущення щодо можливого значення поліморфізмів окремих генів у реалізації чутливості до розвитку ХЛЛ та ускладнень останньої на фоні впливу ІВ. Тому метою даного дослідження був пошук зв'язків між наявністю поліморфізму окремих генів репарації та виникненням хронічної лімфоцитарної лейкемії у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи для раннього виявлення пацієнтів, що перебувають під ризиком.

Матеріал і методи

Визначення поліморфізмів генів білків репарації ДНК проведено у 179 хворих на ХЛЛ В-клітинного походження: 132 чоловіків і 47 жінок віком від 29 до 86 років на момент діагнозу (середній вік $56,5 \pm 0,7$ року). Діагноз ХЛЛ встановлювали на основі клініко-гематологічних критеріїв та імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові – виявлення типового фенотипу $CD5^+CD20^+CD23^+HLA-DR^+CD22^{low}$. Стадію захворювання визначали за класифікаціями *Rai et al.* [19], *Binet et al.* [2] та Міжнародної робочої наради з ХЛЛ 1989 р. [13]. За класифікацією *Binet* 78 (43,6%) хворих перебували на ранній стадії захворювання А, 70 (39,1%) хворих – на стадії В (розгорнута) та 31 хворий (17,3%) – на стадії С. За класифікацією *Rai* розподіл пацієнтів за стадіями ХЛЛ був наступним: стадія 0 – 11 хворих (6,1%), стадія I – 64 хворих (35,8%), стадія II – 71 хворий (39,6%), стадія III – 23 хворих (12,8%) та стадія IV – 10 хворих (5,6%).

Вплив ІВ в анамнезі захворювання мали 49 хворих. Серед них 3 евакуйованих з м. Прип'ять (дозі опромінення 4,9; 5,2 і 5,23 сЗв), 8 мешканців забруднених радіонуклідами територій (накопичені дози опромінення 0,14; 0,23; 0,39; 0,73; 0,73; 1,24; 1,62 і 2,12 сЗв), 37 учасників ЛНА (31 – учасники ЛНА 1986 р., 3 – 1987 р. і 3 – 1988–1989 рр. Дози опромінення відомі в 11: 2,2; 2,7; 4,99; 8,4; 8,9; 9,85; 20,15; 26; 27,8; 100 і 120 сЗв). Один хворий переніс гостру променеву хворобу (ГПХ) внаслідок ядерних випробувань на Тоцькому полігоні (Росія).

В динаміці захворювання 134 хворих (74,9%) потребували проведення лікування. Протягом періоду спостереження у частини хворих розвинулись ускладнення ХЛЛ.

Трансформація в синдром Ріхтера (неходжкінська злоякісна лімфома з великих клітин) розвинулась у 24 хворих (13,4%). Вторинні пухлини були діагностовані у 25 хворих (14%): базаліома – 7 випадків, рак товстого кишківника – 4 випадки, рак передміхурової залози – 3 випадки, рак нирки – 3 випадки, рак уретри – 2 випадки, по одному випадку – рак легень, шлунка, щитоподібної залози, щелеп, головного мозку.

ДНК отримували з мононуклеарів периферичної крові за допомогою набору *NucleoSpin®Blood* (*Macherey-Nagel, Germany*) згідно інструкції виробника.

Поліморфізми визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступною рестрикцією отриманих продуктів.

Синтез праймерів здійснювали за *a Seedhouse et al.* [21].

Для визначення *XRCC1 Arg399Gln* використовували праймери: прямий: 5'-TTGTGCTTCTCTGTGTCCA-3'; зворотний: 5'-TCCTCCAGCCTTTCTGATA-3'.

При ампліфікації утворювався продукт з 616 пар нуклеотидів (п.н.), який у випадку алелі дикого типу мав сайт рестрикції рестриктази *MspI* ($C\downarrow CGG$), у поліморфному варіанті сайту рестрикції не було. Продукт ПЛР інкубували з 10 ОД рестриктази *MspI* протягом ночі при температурі 37°C та проводили електрофорез у 3% агарозному гелі. За відсутності поліморфізму утворювались 2 смуги розрізаного продукту ПЛР реакції: 376 та 240 п.н. За наявності поліморфізму в 2 алелях спостерігалась одна смуга нерозрізаного продукту ампліфікації 616 п.н. Гетерозиготний варіант проявлявся наявністю трьох смуг – 240 п.н., 376 п.н. та 616 п.н. (рис. 1).

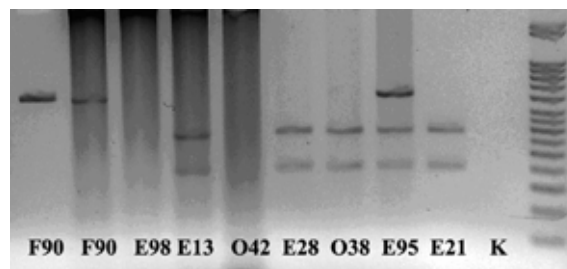


Рис. 1. Результати ампліфікації і рестрикції продуктів визначення *Arg399Gln* поліморфізму гена *XRCC1*. Послідовно представлені окремі зразки, контрольна проба (K), остання смуга – маркери п.н.

Fig. 1. Results of amplification and restriction analysis of *Arg399Gln XRCC1* polymorphisms: from left to right presented series of samples, K – control probe, and markers of nucleotide pairs on the last lane

Для визначення *XPD Lys751Gln* використовували праймери: прямий: 5'-TCAAACATCCTGTCCCTACT-3'; зворотний: 5'-CTGCGATTAAGGCTGTGGA-3'.

При ампліфікації утворювався продукт з 344 п.н., який у випадку алелі дикого типу мав один сайт рестрикції рестриктази *PstI* ($CTGCA\downarrow G$), у поліморфному

варіанті утворювався додатковий сайт рестрикції. Продукт ПЛР інкубували з 10 ОД рестриктази PstI протягом ночі при температурі 37°C та проводили електрофорез у 3% агарозному гелі. За відсутності поліморфізму утворювались 2 смуги розрізаного продукту

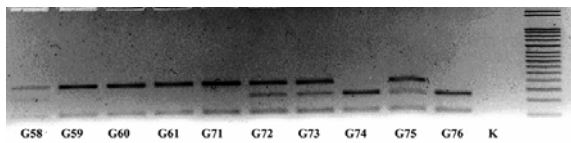


Рис. 2. Результати ампліфікації і рестрикції продуктів визначення *Lys751Gln* поліморфізму гена *XPD*. Послідовно представлені окремі зразки, контрольна проба (К), остання смуга – маркери п.н.

Fig. 2. Results of amplification and restriction analysis of *Lys751Gln XPD* polymorphisms: from left to right presented series of samples, K – control probe, and markers of nucleotide pairs on the last lane

ПЛР реакції: 110 п.н. та 234 п.н. За наявності поліморфізму в 2 алелях спостерігались три смуги: 110 п.н., 63 п.н. та 171 п.н. Гетерозиготний варіант проявлявся

присутністю 4 смуг – 63 п.н., 110 п.н., 171 п.н. та 234 п.н. (рис. 2).

Статистичну обробку отриманих даних проводили у програмі SPSS 13.0 software package (SPSS, США). Критичним значенням вірогідності вважали $p < 0,05$.

Результати

В групі 179 хворих на ХЛЛ розподіл алелей гена *XRCCI* виявився наступним: гомозиготи домінантного типу (*CC*) – 38%, гомозиготи варіантного типу (*GG*) – 12,3%, гетерозиготи (*CG*) – 49,7%. Частота алелі *C* склала 62,85%, частота алелі *G* – 37,15% відповідно. В контрольній групі розподіл поліморфізмів був подібним: *CC* – 44,9%, *GG* – 11,2%, *CG* – 43,8%. Частота носійства алелі *C* – 66,8%, частота носійства алелі *G* – 33,2% відповідно, що не відрізнялось від хворих на ХЛЛ ($p > 0,05$).

Розподіл окремих алелей у хворих залежно від впливу ІВ був невірогідний, хоча спостерігалась тенденція до збільшення частоти домінантної алелі *C* у хворих, які мали в анамнезі вплив ІВ (табл. 1). Проаналізовані нами групи хворих з впливом ІВ в анамнезі розрізнялись за дозою опромінення. Так, дози

Таблиця 1. Розподіл окремих варіантів гена *XRCCI* у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежно від радіаційного анамнезу

Table 1. The distribution of *XRCCI* polymorphisms in chronic lymphocytic leukemia patients depending on radiation anamnesis

<i>XRCCI</i> генотип	Хворі без впливу ІВ в анамнезі		Хворі з впливом ІВ в анамнезі		Хворі, учасники ЛНА		Хворі, учасники ЛНА 1986 р.	
<i>CC</i>	46	35,4%	22	44,9%	18	48,6%	16	51,6%
<i>CG</i>	65	50,0%	24	49%	17	46,0%	13	41,9%
<i>GG</i>	19	14,6%	3	6,1%	2	5,4%	2	6,5%
Загалом	130	100%	49	100%	37	100%	31	100%

опромінення по групі становили: для мешканців контамінованих територій – $1,05 \pm 0,73$ сЗв; для евакуйованих – $5,06 \pm 0,23$ сЗв; для учасників ЛНА 1986 р. $32,11 \pm 13,46$ сЗв; для учасників ЛНА інших років $4,35 \pm 3,12$ сЗв.

Тому можна вважати, що збільшення частоти домінантної алелі *C* у хворих, які мали в анамнезі вплив ІВ, має певний дозозалежний характер.

Подальше спостереження виявило асоціацію між *XRCCI* генотипом хворих та розвитком неходжінської злоякісної лімфоми з великих клітин (трансформація Ріхтера): майже в третині (у 6 з 22) хворих з *GG* генотипом відбулась трансформація в синдром Ріхтера, але тільки у 11,5% (у 18 зі 157) хворих з носійством інших генотипів (*CC* і *CG*), $p = 0,042$.

Важливим фактором, що сприяє розвитку синдрому Ріхтера в хворих на ХЛЛ, носіїв генотипу *GG* гена *XRCCI*, є лікування. Серед 11 хворих, гомозигот *GG*, які не отримували лікування або пройшли тільки лікування першої лінії, не зафіксовано жодного випадка трансформації Ріхтера. Навпаки, серед хворих, які пройшли лікування першої та другої лінії, ризик трансформації Ріхтера був достовірно вищим серед носіїв генотипу *GG* порівняно з носіями інших генотипів – $p = 0,005$; OR = 6,94 (95% довірчий інтервал 1,56 – 30,71) (табл. 2).

Аналогічно, ризик розвитку синдрому Ріхтера був підвищений серед хворих, які зазнали впливу ІВ (табл. 3). Однак всі хворі, які мали в анамнезі вплив ІВ, на момент розвитку трансформації Ріхтера, вже пройшли лікування другої лінії. Тому ми провели факторний аналіз для визначення впливу обох факторів.

Факторний аналіз показав, що у хворих, які не лікувались, або пройшли тільки першу лінію терапії, внесок генотипу *GG* та ІВ у розвиток синдрому Ріхтера був невірогідний ($p > 0,05$). У хворих, які пройшли лікування двома лініями терапії, значення зберігалось для генотипу *GG* (статистика $F = 10,147$, $p = 0,002$) та існувала тенденція до впливу ІВ на фоні носійства генотипу *GG* ($F = 1,857$, $p = 0,177$).

Розподіл генотипів гена *XPD* серед хворих на ХЛЛ був наступним: *LL* (гомозигота домінантного типу) – 32,6%, *LG* – 55,4% і *GG* – 12%, тобто частота алелі *L* становила 0,60, а частота алелі *G* – 0,40. В контрольній групі: *LL* – 42,9%, *LG* – 43,9%, *GG* – 13,2%, частота алелі *L* становила 0,64, а частота алелі *G* – 0,36. Вірогідних розбіжностей в частоті окремих генотипів та алелей гена *XPD* залежно від радіаційного анамнезу хворих не виявлено.

Суттєвих розбіжностей у клінічній картині на момент діагностики захворювання не виявлено, однак спостерігалась тенденція до зменшення кількості гомозигот *GG XPD* серед хворих хоча б з одним негативним симптомом: 6,25% проти 14,3% у групі хворих з відсутністю негативних симпто-

мів на момент постановки діагнозу ($p = 0,11$). Крім того, хворі з генотипом *GG* гену *XPD* мали більш тривалий період без прогресії захворювання і показували тенденцію до більшого виживання (рис. 3).

Таблиця 2. Розвиток трансформації Ріхтера у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежно від генотипів *XRCC1* гена та проведеного лікування

Table 2. The development of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients depending on *XRCC1* genotypes and treatment

Хворі	Генотип <i>XRCC1</i> гена	Трансформація Ріхтера		Вірогідність
		наявна	відсутня	
Не лікувались або пройшли лікування тільки першої лінії	<i>CC + CG</i>	1	71	0,694
	<i>GG</i>	0	11	
Пройшли лікування другої лінії	<i>CC + CG</i>	17	59	0,005
	<i>GG</i>	6	3	

Таблиця 3. Розвиток трансформації Ріхтера у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежно від генотипів *XRCC1* гена та впливу іонізуючого випромінювання

Table 3. The development of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients depending on *XRCC1* genotypes and influence of ionizing radiation

Хворі	Генотип <i>XRCC1</i> гена	Трансформація Ріхтера		Вірогідність
		наявна	відсутня	
Не зазнали впливу іонізуючого випромінювання	<i>CC + CG</i>	13	98	0,564
	<i>GG</i>	4	15	
Мали вплив іонізуючого випромінювання в анамнезі	<i>CC + CG</i>	5	41	0,007
	<i>GG</i>	2	1	

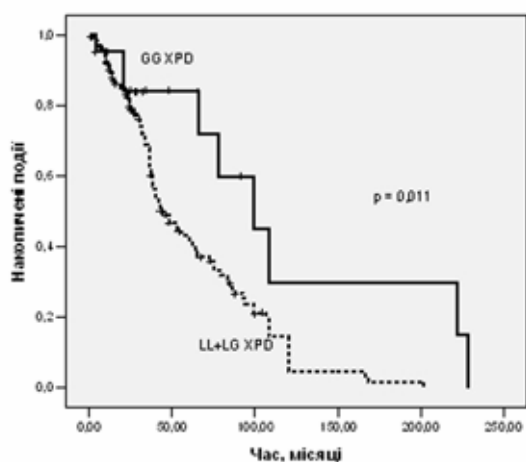


Рис. 3. Тривалість періоду без прогресії захворювання у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, носіїв різних варіантів гену *XPD*

Fig 3. The duration of progression-free period in chronic lymphocytic leukemia patients carriers of different *XPD* genotypes

Обговорення

Метою нашого дослідження було визначення частоти поліморфізмів окремих генів репарації у хворих на ХЛЛ та виявлення асоціації між носійством генотипів, клініко-гематологічними даними, роз-

витком ускладнень захворювання та радіаційним анамнезом хворих.

Були досліджені генотипи гену *XRCC1* у 179 хворих на ХЛЛ, які розрізнялись за поліморфізмом в кодоні 399, що призводить до амінокислотної заміни аргініну на гліцин. Ген *XRCC1* вперше був ідентифікований за своєю здатністю відновлювати систему репарації ДНК в клітинних лініях *EM-9* і *EM-11*, отриманих від китайських хом'ячків, які характеризуються підвищеною чутливістю до дії ІВ та алкілюючих агентів [1, 6, 16]. Ці клітини мають збільшену кількість спонтанних та мітоген-індукованих обмінів сестринськими хроматидами та дефекти у відновленні одноланцюгових розривів ДНК після впливу ІВ.

При ексцизійній репарації основ полі-(АДФ-рібозо)-полімераза розпізнає розриви ДНК, а її активність негативно регулює *XRCC1* через зв'язування зі своїм центральним доменом (301–402 а.з.) [26]. Поліморфізм *Arg399Gln* має відношення до цього основного домену гену *XRCC1* і змінює функціональну активність білка. Вперше це було встановлено *Lunn et al.*, які показали збільшення кількості афлатоксин-індукованих аддуктів ДНК в плаценті 120 жінок, мешканок Тайваню, та соматичних мутацій глікофору А в еритроцитах в групі 59 курців, мешканців США, при носійстві генотипу *GG* [27].

В обстеженій нами групі хворих на ХЛЛ частота алелі *G* становила 0,37, що повністю співпадає з даними *Lunn et al.* [27] по групі осіб білої раси (0,37). Од-

нак, залежно від радіаційного анамнезу хворих встановлена тенденція до зниження частоти цієї алелі від 0,39 у хворих на ХЛЛ без впливу ІВ в анамнезі; 0,30 у хворих з впливом ІВ в анамнезі (учасники ЛНА, евакуйовані, мешканці контамінованих територій); 0,28 – у хворих, учасників ЛНА, і до 0,27 – у хворих, учасників ЛНА 1986 р. Ці групи хворих розрізнялись за дозою отриманого опромінення. Найбільша доза зафіксована серед учасників ЛНА 1986 р. (32,11 сЗв в середньому). Це співпадає з даними Міжнародної програми дослідження впливу Чорнобильської аварії на здоров'я (IPNECA) [25], згідно з якими 80% учасників ЛНА 1986 р. отримали дози опромінення понад 10 сЗв, а середня доза становила 31 сЗв. Тому можна говорити про певну дозозалежність отриманих даних. Безперечно, ці дані відображають тільки тенденцію і потребують підтвердження на більш значній когорті хворих. Однак, вони становлять певний інтерес, оскільки узгоджуються з даними літератури [12, 18, 23] щодо частоти виникнення пухлин у гомозигот *399Gln/399Gln* гена *XRCC1* на тлі мутагенного впливу. Крім того, аналогічну тенденцію протективного ефекту хоча б одної копії *399Gln* алелі порівняно з гомозиготами дикого типу відмітили *Seedhouse et al.*, досліджуючи гостру мієлобластну лейкемію, що виникла після хіміотерапевтичного лікування [21].

Водночас виявлена і протилежна тенденція – збільшення частоти генотипу *GG* серед хворих на ХЛЛ, у яких в подальшому розвинулась трансформація в синдром Ріхтера на фоні проведення інтенсивного лікування двома лініями терапії. Ризик розвитку трансформації Ріхтера серед хворих, які пройшли лікування першої та другої лінії, був достовірно вищим серед носіїв генотипу *GG* порівняно з носіями інших генотипів – $p = 0,005$; $OR = 6,94$ (95% довірчий інтервал 1,56 – 30,71). Це дає підстави вважати хворих з генотипом *GG* групою ризику щодо можливого розвитку трансформації Ріхтера на тлі проведення терапії.

Блок *XPB*, бере участь в ексцизійній репарації нуклеотидів, яка усуває широке коло ушкоджень ДНК, таких як утворення громіздких аддуктів та димерів

тимідину [4, 8, 9]. В деяких дослідженнях показана асоціація поліморфізму цього гену в кодоні 23, що призводить до амінокислотної заміни *Lys751Gln* з підвищеним ризиком розвитку раку легень, особливо в курців [1, 10, 17].

Частота поліморфної алелі *G* в обстеженій нами групі хворих на ХЛЛ становила 0,40, що збігається з даними, отриманими іншими авторами при обстеженні хворих на рак легень: 0,37 у дослідженні *Gao et al.* [3], 0,40 – в дослідженні *Butkiewicz et al.* [11] та 0,36 – за даними *Spitz et al.* [15] та здорових осіб (0,34 за даними [3]).

Ми не виявили розбіжностей у розподілі окремих варіантів гена *XPB* у хворих на ХЛЛ, залежно від радіаційного анамнезу. Стосовно асоціацій з клінічними ознаками, встановлено протективний вплив гаплотипу *GG* на швидкість прогресії ХЛЛ, а також тенденцію до зменшення кількості негативних клінічних ознак на момент діагностики захворювання та збільшення терміну загального виживання. Наші результати збігаються з даними, отриманими *Gao et al.* [3] при дослідженні хворих на рак та аденоми товстого кишківника. Ці автори не знайшли взаємозв'язку між *XPB Lys751Gln* поліморфізмом та розвитком колоректальної карциноми та аденомами високого ризику, але виявили асоціацію з розвитком аденом низького ризику. Як одне з пояснень феномену автори висловлюють припущення, що *Gln751Gln* гаплотип скоріше відіграє роль у регресії аденом, ніж в їх прогресії та злоякісній трансформації.

Таким чином, дослідження розподілу поліморфізмів генів систем репарації ДНК показали перспективність цього напрямку та виявили положення, які потребують подальшого вивчення на більш значній когорті хворих: визначення частоти поліморфізмів в контрольній групі; залежність частоти поліморфізмів від радіаційного анамнезу хворих, вплив носійства *GG* генотипу *XRCC1* на розвиток трансформації Ріхтера, протективний внесок гену *XPB*.

Подяка. Автори висловлюють щирю подяку президенту добродійної організації Кіхев Кіндергільфе з м. Вайл-на-Райні (Німеччина) Т. Хармсу за допомогу в придбанні реагентів для дослідження.

1. A Chinese hamster ovary cell mutant (EM-C11) with sensitivity to simple alkylating agents and a very high level of sister chromatid exchanges / M. Z. Zdzienicka, G. P. van der Schans, A. T. Natarajan et al. // *Mutagenesis*. – 1992. – Vol. 7. – P. 265 – 269.
2. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J. L. Binet, A. Aiguier, G. Dighiero et al. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48, N 1. – P. 198 – 205.
3. Association of the DNA repair gene *XPB Asp312Asn* polymorphism with *p53* gene mutations in tobacco-related non-small cell lung cancer / W.-M. Gao, M. Romkes, R. D. Day et al. // *Carcinogenesis*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1671 – 1676.
4. Braithwaite E., Wu X., Wang Z.: Repair of DNA lesions: mechanisms and relative repair efficiencies // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 424, N1 – 2. – P. 207 – 219.
5. Budzowska M., Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems // *Cell Biochem. Biophys.* – 2009. – Vol. 53, N1. – P. 17 – 31.
6. Caldecott K. W., Tucker J. D., Thompson L. H. Construction of human *XRCC1* minigenes that fully correct the CHO DNA repair mutant EM9 // *Nucleic Acids Res.* – 1992. – Vol. 20. – P. 4575 – 4579.
7. Chronic lymphocytic leukemia patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident – with focus on immunoglobulin heavy chain gene analysis / I. Abramenko, N. Bilous, A. Chumak et al. // *Leuk. Res.* – 2008. – Vol. 32. – P. 535 – 542.
8. Correction of xeroderma pigmentosum complementation group D mutant cell phenotypes by chromosome and gene transfer: involvement of the human *ERCC2* DNA repair gene / W. L. Flejter, L. D. McDaniel, D. Johns et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89, N1. – P. 261 – 265.
9. De Laat W. L., Jaspers N. G., Hoeijmakers J. H. Molecular mechanism of nucleotide excision repair // *Genes Dev.* – 1999. – Vol. 13, N7. – P. 768 – 785.
10. Gene-environment interaction for the *ERCC2* polymorphisms and cumulative cigarette smoking exposure in lung cancer /

- W. Zhou, G. Liu, D. P. Miller et al. // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1377 – 1381.
11. *Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer* / D. Butkiewicz, M. Rusin, L. Enewold et al. // *Carcinogenesis.* – 2001. – Vol. 22. – P. 593 – 597.
 12. *Genetic Polymorphisms in the Base Excision Repair Pathway and Cancer Risk: A HuGE Review* / R. J. Hung, J. Yall, P. Brennan, P. Boffetta // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162. – P. 925 – 942.
 13. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria* // *Ann Intern Med.* – 1989. – Vol. 110. – P. 236 – 238.
 14. *Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvis radiotherapy for benign disease* / P. D. Inskip, R. A. Kleinerman, M. Stovall et al. // *Radiat. Res.* – 1993. – Vol. 135. – P. 108 – 124.
 15. *Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients* / M. R. Spitz, X. Wu, Y. Wang et al. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1354 – 1357.
 16. *Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange* / L. H. Thompson, K. W. Brookman, N. J. Jones et al. // *Mol. Cell Biol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 6160 – 6171.
 17. *Polymorphisms in XPD and TP53 and mutation in human lung cancer* / L. E. Mechanic, A. J. Marrogi, J. A. Welsh et al. // *Carcinogenesis.* – 2005. – Vol. 26. – P. 597 – 604.
 18. *Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India* / L. Sreeja, V. S. Syamala, V. Syamala et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 134. – P. 645 – 652.
 19. *Rai K. R. A critical analysis of staging in CLL. Chronic lymphocytic leukemia. Recent progress and future direction.* – New York: Alan R Liss. – 1987. – 253 pp.
 20. *Shen M. R., Jones I. M., Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans* // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 604 – 608.
 21. *The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia* / C. Seedhouse, R. Bainton, M. Lewis et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, N10. – P. 3761 – 3766.
 22. *The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine. III. Radiation risks* / A. Y. Romanenko, S. C. Finch, M. Hatch et al. // *Radiat. Res.* – 2008. – Vol. 170, N6. – P. 711 – 720.
 23. *The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction* / H.H. Nelson, K.T. Kelsey, L.A. Mott et al. // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 152 – 155.
 24. *Weiss H.A., Darby S.C., Doll R. Cancer mortality following X-rays treatment for ankylosing spondylitis* // *Int. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 59. – P. 327 – 338.
 25. *World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes. Scientific report.* Vidar Ltd, Moscow, 1996. – 518 pp.
 26. *XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage* / M. Masson, C. Niedergang, V. Schreiber et al. // *Mol. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 3563 – 3571.
 27. *XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency* / R. M. Lunn, R. G. Langlois, L.L. Hsieh et al. // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 2557 – 2561.

Отримано: 25 січня 2010 р.

Прийнято до друку: 4 лютого 2010 р.