

*А. В. ПЕРФИЛЬЕВА, Л. Б. ДЖАНСУГУРОВА, И. Б. МИХАЙЛОВА,
А. И. ШИБАНОВА, Р.И. БЕРСИМБАЙ*

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ПАТОЛОГИЙ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

(«Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, г. Алматы)

Изучена ассоциация полиморфизма генов репарации ДНК (XRCC1 Arg¹⁹⁴Trp, XRCC1 Arg³⁹⁹Gln и XRCC1 Trp²⁴¹Met) с риском развития фоновых заболеваний и раком шейки матки у женщин, обращавшихся в медицинские диагностические учреждения г. Алматы. Обнаружено, что носительство гомозиготного генотипа XRCC1 194 Trp/Trp обладает протективным эффектом в отношении фоновых и раковых заболеваний шейки матки (OR=0,305 и OR=0,627 соответственно). Выявлена ассоциация с возникновением фоновых процессов шейки матки и развитием РШМ гомозиготного генотипа XRCC1 399 Gln/Gln (OR=1,842 и OR=3,500 соответственно) и гомозиготного генотипа XRCC1 241Met/Met (OR=2,124 и OR=3,677 соответственно). Обсуждается возможная связь полиморфных маркеров XRCC1 Arg¹⁹⁴Trp, XRCC1 Arg³⁹⁹Gln и XRCC1 Trp²⁴¹Met с развитием и прогрессированием рака шейки матки.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является ведущим в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста. Данные Министерства здравоохранения РК свидетельствуют, что РШМ занимает второе место среди онкологических заболеваний у женщин в Казахстане (заболеваемость по данным 2008 г. – 1253 случая). Каждый год в Казахстане от РШМ умирает 600-700 женщин. В структуре заболеваемости удельный вес запущенных форм РШМ достигает 23,7%, кроме

того велика частота перехода фоновых заболеваний шейки матки (дисплазии, кондиломы, эрозии и др.) в РШМ. Высокие показатели заболеваемости и смертности РШМ ориентируют молекулярные исследования на изучение генетических основ патологического процесса в этом органе.

В связи с важной ролью нарушений ДНК в дестабилизации генома и опухолевой трансформации клеток большой интерес вызывает система репарации ДНК. Предполагается, что благодаря широкому генетическому полиморфизму гетеро-

генностю белков этой системы может влиять на эффективность репарации ДНК и, как следствие, на скорость накопления случайных и индуцированных мутаций. Доказано, что некоторые полиморфные варианты генов репарации ДНК ассоциированы с предрасположенностью либо устойчивостью к развитию различных видов рака.

Задачей данной работы было проведение молекулярно-эпидемиологического исследования связи полиморфизма генов репарации одно- и двунитевых разрывов ДНК (*XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp, *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln и *XRCC3* Trp²⁴¹Met) с развитием РШМ.

Белок, кодируемый геном *XRCC1* (X-ray cross-complementing group I, локус 19q13.2, 17 экзонов), является связующим компонентом в комплексе эксцизионной репарации оснований, соединяя ДНК-полимеразу I, ДНК-лигазу III и поли(АДФ-рибозо) полимеразу на поврежденном сайте ДНК. Аминокислотные замены первичной структуры белка *XRCC1* неравнозначны по своим функциональным проявлениям: в консервативных коровых доменах они имеют катастрофические последствия вплоть до внутриутробной гибели, другие полиморфные вариации обуславливают межиндивидуальные различия эффективности репарации ДНК на последующих этапах онтогенеза [1]. Например, транзиция С на Т в экзоне 6 гена *XRCC1* (dbSNP rs1799782), кодирует замещение аминокислотного остатка Arg194 на Trp. Другая транзиция G28152A в экзоне 10 гена *XRCC1* (dbSNP rs25487) кодирует замещение аминокислотного остатка Arg399 на Gln в домене BRCT-I, что приводит к понижению сродства *XRCC1* к сенсорному белку PARP-1 и замедлению сборки репарационного комплекса [2]. С другой стороны, аллель *XRCC1* 399Gln обладает большей мутагенной чувствительностью и высоким уровнем образования ДНК-аддуктов [3].

Белок, кодируемый геном *XRCC3* (X-ray cross-complementing group III, локус 14q32.3, 9 экзонов), является одним из ключевых компонентов системы гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК, напрямую связывая и стабилизируя белок Rad51. Транзиция С на Т в экзоне 7 гена (dbSNP rs861539) кодирует замещение аминокислотного остатка Trp в 194 положении на Met. Предполагается, что такая замена затрагивает сайт фосфорилирования, тем самым влияя на эффективность репарации.

Материалы и методы исследования. В работе использовали образцы крови и соскобы эпителия шейки матки 399 пациентов и здоровых женщин, проходивших в период с 2004 по 2010 год общеклиническое врачебное исследование в медицинских учреждениях г. Алматы: КазНИИ онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РК, ГУ «Городской онкологический диспансер» Департамента здравоохранения и ГККП «Региональный диагностический центр» Управления здравоохранения. Забор материала для исследования и цитологическая верификация клинического диагноза проводились квалифицированными врачами.

ДНК из образцов тканей и крови человека выделяли с использованием стандартного фенол-хлороформного метода. Полиморфизмы *XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp, *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln, *XRCC3* Trp²⁴¹Met детектировали с использованием метода ПЦР-ПДРФ. По 20–50 нг ДНК амплифицировали в 20 мкл реакционной смеси, содержащей по 15 пкмоль специфических праймеров. Амплификаты обрабатывали рестриктазами (*Fermentas, Lithuania*): *PvuII* – для *XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp; *BcnI* – *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln; *NcoI* – *XRCC3* Trp²⁴¹Met. Продукты рестрикции анализировали в 2% агарозном геле *MetaPhor (Lonza, USA)* с окраской бромистым этидием и визуализацией фрагментов в проходящем УФ-свете.

Статистическая обработка данных по определению относительного риска развития заболевания проводилась с использованием пакета прикладных программ [4,5]. Достоверность различий между группами определяли с использованием Chi² и t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Формирование контрольной и экспериментальных групп. После цитологической верификации клинического диагноза образцы по характеру патологии были разделены на следующие три группы: нормальный эпителий шейки матки, диагностируемые фоновые заболевания, РШМ.

Группу «фоновые заболевания» представили 180 человек (средний возраст 43 года, возрастной интервал 26 – 70 лет), из них эрозия шейки матки – у 114, псевдоэрозия (эктопия) – у 15, лейкоплакия – у 9, гиперплазия эндометрия – у 3, экзоцервицит – у 6, полип цервикального канала – у 3, выраженный колпикит – у 30 женщин. Отсутствие онкологических заболеваний шейки матки

подтверждено как результатами врачебного осмотра, так и данными цитологического анализа.

Отбор пациенток в группу «РШМ» проводился по клиническим признакам наличия у них первичной формы РШМ и дальнейшего цитологического подтверждения клинического диагноза. Женщины с вторичным раком шейки матки, возникшем при распространении опухолевого процесса из окружающих тканей, не были включены в исследование. Группу «РШМ» составили 102 женщины, средний возраст больных 47 лет (20-70 лет).

У 6 женщин определялась I стадия РШМ, у 81 – II стадия, у 12 - III стадия, у 3 – IV стадия.

Группа женщин с нормальным эпителием шейки матки была представлена 117 случаями и использовалась в качестве контроля. Средний возраст женщин составил 43 года (26-68 лет). Формирование контрольной выборки проводилось с максимально возможным соответствием экспериментальной группе (фоновые заболевания и РШМ) по возрасту и этническому составу (табл. 1).

Таблица 1. Соответствие контрольной и экспериментальных групп

| Когорта | Национальность | | Возраст | Всего |
|--------------------------|----------------|----------|---------|-------|
| | казахи | русские | | |
| Контроль | 81 (69%) | 36 (31%) | 26-68 | 117 |
| Экспериментальная группа | 210 (74%) | 72 (26%) | 20-70 | 282 |
| | | | | |

Изучение ассоциации полиморфизмов Arg194Trp и Arg399Gln гена XRCC1 и Trp241Met гена XRCC3 с риском развития РШМ и фоновых заболеваний шейки матки. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов репарации ДНК проводили во всех сформированных группах (рис. 1).

Рис. 1. Электрофорограмма продуктов рестрикции

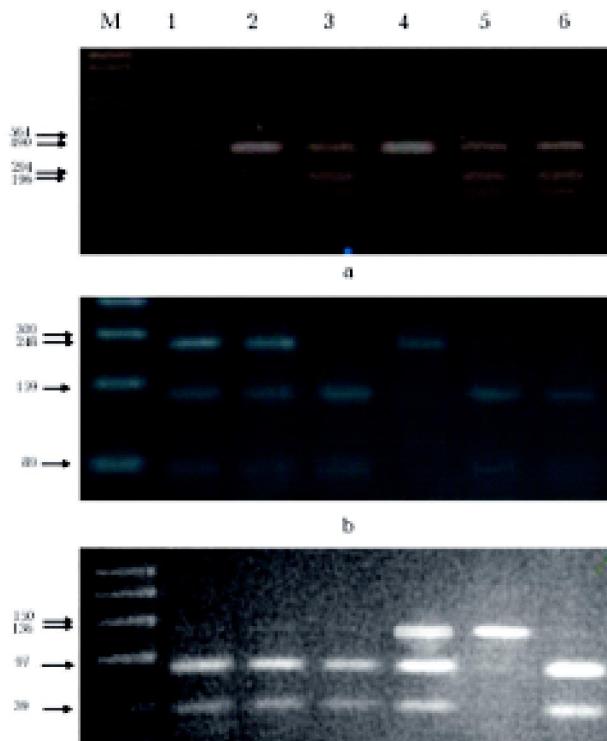
а. в полиморфном участке *XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp
M – маркер (Lambda DNA/EcoRI+HindIII, Fermentas). Гомозиготы по нормальному аллелю *XRCC1* 194Arg/Arg (490 п.н.) – 1, 2, 4; гетерозиготы *XRCC1* 194Arg/Trp (490/294/196 п.н.) – 3, 5, 6; гомозиготы по минорному аллелю *XRCC1* 194Trp/Trp (294/196 п.н.).

б. в полиморфном участке *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln
M – маркер (O'RangeRuler™100bp DNA Ladder, Fermentas). Гомозиготы по нормальному аллелю *XRCC1* 399Arg/Arg (89/159п.н.) – 3, 5, 6; гетерозиготы *XRCC1* 399Arg/Gln (248/159/89 п.н.)-1,2; гомозиготы по минорному аллелю *XRCC1* 399Gln/Gln (248 п.н.) – 4.

в. в полиморфном участке *XRCC3* Trp²⁴¹Met
M – маркер (O'RangeRuler™50bp DNA Ladder, Fermentas). Гомозиготы по нормальному аллелю *XRCC3* 241Trp/Trp (136 п.н.) – 5; гетерозиготы *XRCC3* 241Trp/Met (136/97/39 п.н.) – 4; гомозиготы по минорному аллелю *XRCC3* 241Met/Met (97/39п.н.) – 1, 2, 3, 6.

Распределение образцов по группам: 4 – контроль; 1, 2, 3 – фоновые заболевания; 5, 6 – рак

На рис. 2 представлено распределение аллелей полиморфных маркеров Arg194Trp и Arg399Gln гена *XRCC1* и аллелей полиморфного маркера Trp241Met гена *XRCC3* в изученных когортах, выраженное через процент особей определенного генотипа в когорте.



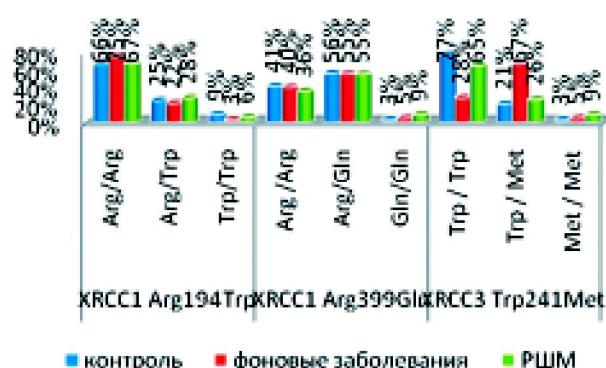


Рис. 2. Распределение аллелей полиморфных маркеров Arg194Trp и Arg399Gln гена XRCC1 и Trp241Met гена XRCC3 в изученных когортах

Таблица 2. Частоты полиморфных аллелей Arg194Trp и Arg399Gln гена XRCC1 и Trp241Met гена XRCC3

| Вид полиморфизма | Полиморфный аллель | Частота аллеля | | | | | |
|------------------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------|-----------------|---------------------|-----------------------|
| | | контроль | фоновые заболевания | РШМ | Данные NCBI/NIH | | |
| | | | | | общая | азиатская популяция | европейская популяция |
| XRCC1 Arg ¹⁹⁴ Trp | Arg | 0,788 | 0,833 | 0,806 | 0,871-0,961 | 0,711-,761 | 0,907-0,908 |
| XRCC1 Arg ¹⁹⁴ Trp | Trp | 0,212 | 0,167 | 0,194 | 0,039-0,127 | 0,239-,289 | 0,092-0,093 |
| XRCC1 Arg ³⁹⁹ Gln | Arg | 0,694 | 0,675 | 0,636 | 0,733-0,768 | 0,721-,726 | 0,697 |
| XRCC1 Arg ³⁹⁹ Gln | Gln | 0,306 | 0,325 | 0,364 | 0,232-0,267 | 0,274-,279 | 0,303 |
| XRCC3 Trp ²⁴¹ Met | Trp | 0,872 | 0,617 | 0,779 | 0,778-1,000 | 0,852-,000 | 0,583-1,000 |
| XRCC3 Trp ²⁴¹ Met | Met | 0,128 | 0,383 | 0,221 | 0,000-0,222 | 0,000-,148 | 0,000-0,417 |

Для оценки значения изученных видов полиморфизма в предрасположенности к развитию РШМ методом соотношений шансов был вычислен относительный риск. Результаты анализа ассоциации изученных видов полиморфизма с развитием фоновых заболеваний и РШМ представлены в табл. 3 и 4.

Обнаружено, что минорный аллель 194Trp гена XRCC1 играет защитную роль и в гомозиготном состоянии уменьшает риск развития как фоновых, так и онкологических заболеваний шейки матки ($OR=0,305$ и $OR=0,627$ соответственно). Выявлена ассоциация гомозиготного по минорному аллелю генотипа XRCC1 399 Gln/Gln с развитием фоновых процессов шейки матки и РШМ ($OR=1,842$ и $OR=3,500$ соответственно). Носители гомозиготного мутантного генотипа XRCC3 241 Met/Met имеют достоверно повышенный риск развития фоновых заболеваний и онкологических процессов в эпителии шейки матки ($OR=2,124$ и $OR=3,677$ соответственно).

Распределение изученных аллельных вариантов генов в изученных популяциях соответствует распределению Харди-Вайнберга, частоты полиморфных аллелей представлены в табл. 2. Сформированная нами контрольная выборка является случайной, поэтому полученные по ней данные о частотах изученных полиморфизмов можно отнести к категории среднепопуляционных. Молекулярно-генетический анализ населения Казахстана по полиморфизму генов XRCC1 и XRCC3 при сравнении с литературными данными (база интернет-ресурса National Center for Biotechnology Information (NCBI)) [6] выявил популяционные особенности распределения частот этих полиморфных генов.

Из литературных источников известно о связи полиморфизма 194 кодона XRCC1 гена с другими видами раковых заболеваний. Так, при метаанализе Rayjean J. H., объединившем результаты 16 исследований (общее число случаев - 4895 и контролей - 5977), были получены данные о протективном эффекте XRCC1 194Trp аллеля в отношении видов рака, ассоциированных с табакокурением: рак легких, верхних дыхательных путей, рак желудка, печени, мочевого пузыря, поджелудочной железы, миелоидная лейкемия ($OR = 0,86$; 95% CI: 0,77-0,95) [7], что позволило сделать предположение о более низкой мутагенной чувствительности этого аллеля [3]. Противоположные данные о положительной ассоциации XRCC1 194Trp аллеля с риском развития рака получены при исследовании рака молочной железы (РМЖ) [8,9]. Работы о связи данного вида полиморфизма с РШМ немного. Эпидемиологическое исследование на тайваньской популяции женщин с РШМ не выявило этой связи [10].

Таблица 3. Относительный риск влияния полиморфизмов Arg194Trp и Arg399Gln гена XRCC1 на развитие патологии эпителия шейки матки в популяции женщин Казахстана

| Вид полиморфизма | Генотип | Объем выборки n, чел | | | Фоновые заболевания | | | РПМ | | |
|---|-------------------------|----------------------|---------------------|-----|-------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|
| | | контроль | фоновые заболевания | РПМ | OR (CI 95%) | p | χ^2 | OR (CI 95%) | p | χ^2 |
| <i>XRCC1</i> Arg ¹⁹⁴ Trp | Arg/Arg | 69 | 81 | 36 | 1,565 (0,865-2,833) | 0,13766 | 2,20 | 1,043 (0,521-2,090) | 0,90441 | 0,01 |
| | Arg/Trp | 27 | 24 | 15 | 0,830 (0,44-1,55) | | | 1,110 (0,53-2,33) | | |
| | Trp/Trp | 9 | 3 | 3 | 0,305 (0,08-1,16) | | | 0,627 (0,16-2,42) | | |
| <i>XRCC1</i> - Arg ¹⁹⁴ Trp Доминантная модель | Arg/Arg | 69 | 81 | 36 | 1,565 (0,865-2,833) | 0,13766 | 2,20 | 1,043 (0,521-2,090) | 0,90441 | 0,01 |
| | Arg/Trp+ +Trp/Trp | 36 | 27 | 18 | 0,639 (0,353-1,156) | | | 0,958 (0,478-1,919) | | |
| <i>XRCC1</i> - Arg ¹⁹⁴ Trp Рецессивная модель | Arg/Arg+ +Atr/Trp | 96 | 105 | 51 | 3,281 (0,863-12,477) | 0,06674 | 3,36 | 1,594 (0,413-6,148) | 0,49537 | 0,46 |
| | Trp/Trp | 9 | 3 | 3 | 0,305 (0,080-1,159) | | | 0,627 (0,163-2,420) | | |
| <i>XRCC1</i> Arg ³⁹⁹ Gln | Arg /Arg | 45 | 48 | 24 | 0,933 (0,550-1,584) | 0,79819 | 0,07 | 0,800 (0,426-1,503) | 0,48778 | 0,48 |
| | Arg/Gln | 60 | 66 | 36 | 0,980 (0,58-1,65) | | | 0,960 (0,52-1,78) | | |
| | Gln/Gln | 3 | 6 | 6 | 1,840 (0,45-7,55) | | | 3,500 (0,84-14,51) | | |
| <i>XRCC1</i> Arg ³⁹⁹ Gln Доминантная модель | Arg/Arg | 45 | 48 | 24 | 0,933 (0,550-1,584) | 0,79819 | 0,07 | 0,800 (0,426-1,503) | 0,48778 | 0,48 |
| | Arg/Gln+ +Gln/Gln | 63 | 72 | 42 | 1,071 (0,631-1,818) | | | 1,250 (0,665-2,349) | | |
| <i>XRCC1</i> Arg ³⁹⁹ Gln Рецессивная модель | Arg/Arg + + Arg /Gln | 105 | 114 | 60 | 0,543 (0,132-2,226) | 0,38955 | 0,74 | 0,286 (0,069-1,184) | 0,06808 | 3,33 |
| | Gln/Gln | 3 | 6 | 6 | 1,842 (0,449-7,553) | | | 3,500 (0,845-14,505) | | |

Таблица 4. Относительный риск влияния полиморфизма Trp241Met гена XRCC3 на развитие патологии эпителия шейки матки

| Вид полиморфизма | Генотип | Объем выборки n, чел | | | Фоновые заболевания | | | РПМ | | |
|---|-------------------|----------------------|---------------------|-----|-------------------------|-----------|----------|-------------------------|---------|----------|
| | | контроль | фоновые заболевания | РПМ | OR (CI 95%) | p | χ^2 | OR (CI 95%) | p | χ^2 |
| <i>XRCC3</i> Trp ²⁴¹ Met | Trp/Trp | 90 | 51 | 66 | 0,119 (0,069-0,203) | 2,533e-16 | 67,14 | 0,550 (0,304-0,994) | 0,04634 | 3,97 |
| | Trp/Met | 24 | 120 | 27 | 7,750 (4,49-13,37) | | | 1,400 (0,74-2,62) | | |
| | Met/Met | 3 | 9 | 9 | 2,000 (0,53-7,55) | | | 3,680 (0,97-13,98) | | |
| <i>XRCC3</i> Trp ²⁴¹ Met Доминантная модель | Trp/Trp | 90 | 51 | 66 | 0,119 (0,069-0,203) | 2,533e-16 | 67,14 | 0,550 (0,304-0,994) | 0,04634 | 3,97 |
| | Trp/Met и Met/Met | 27 | 129 | 36 | 8,431 (4,920-14,448) | | | 1,818 (1,006-3,285) | | |
| <i>XRCC3</i> Trp ²⁴¹ Met Рецессивная модель | Trp/Trp и Trp/Met | 114 | 171 | 93 | 0,471 (0,125-1,777) | 0,25619 | 1,29 | 0,272 (0,072-1,033) | 0,04232 | 4,12 |
| | Met/Met | 3 | 9 | 9 | 2,124 (0,563-8,020) | | | 3,677 (0,968-13,975) | | |

Есть данные, что другой вид полиморфизма этого гена 399 кодона связан с повышенным риском возникновения РМЖ [11], рака поджелудочной железы [12], рака легкого [13]. В отношении РШМ исследование Ming-Tsang и др. [10] выявило отсутствие влияния этого вида полиморфизма на риск развития данного вида рака у женщин Тайваньской популяции. Напротив, исследование Yoshimitsu [14] японской популяции женщин подтвердило роль полиморфизма *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln в инициации РШМ.

Литературные данные о связи *XRCC3* Trp²⁴¹Met полиморфизма с онкологическими заболеваниями противоречивы. В ряде работ выявлена корреляция аллеля 241Met *XRCC3* с увеличением риска развития РМЖ [15], рака легких [16], мочевого пузыря [17], прямого кишечника [18]. В аналогичных исследованиях, выполненных другими авторами, эти данные не подтверждались [19]. Ассоциации между полиморфизмом *XRCC3* Trp²⁴¹Met и карциномой и интраэпителиальной неоплазией шейки матки не было обнаружено [20].

Полученные нами данные по анализу популяции казахстанских женщин свидетельствуют о вовлеченности полиморфизма 194 и 399 кодонов гена *XRCC1* и 241 кодона гена *XRCC3* в формирование предрасположенности к развитию РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ladiges W., Wiley J., MacAuley A. Polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1* and age-related disease // Mechanisms of Ageing and Development. 2003. N 1. P. 27-32.
2. Brem R., Hall J. *XRCC1* is required for DNA single-strand break repair in human cells // Nucleic Acids Research. 2005. N 33. P. 2512-2520.
3. Wang Y., Spitz M.R., Zhu Y., et al. From genotype to phenotype: correlating *XRCC1* polymorphisms with mutagen sensitivity // DNA Repair (Amst). 2003. N 2. P. 901-908.
4. http://test.tapotili.ru/calculator_or.php
5. <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>
7. Hung J., Hall J., Brennan P., Boffetta P. Genetic Polymorphisms in the Base Excision Repair Pathway and Cancer Risk // A Huge Review American Journal of Epidemiology. 2005. N 162 (10). P. 925-942.
8. Smith T.R., Levine E.A., Perrier N.D., Miller M.S., Freimanis R.I., Lohman K., et al. DNA-repair genetic polymorphisms and breast cancer risk // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003. N 12. P. 1200-1204.
9. Sigurdson A.J., Hauptmann M., Chatterjee N., Alexander B.H., Doody M.M., Rutter J.L., et al. Kincohort estimates for familial breast cancer risk in relation to variants in DNA base excision repair, *BRCA1* interacting and growth factor genes // BMC Cancer. 2004. P. 4-9.
10. Wu M.T., Chen S.Y., Wu T.N., Hwang H.Y., Ho C.K., Lee L.H., Wu S.C. No association between polymorphisms of the DNA repair gene *XRCC1* and cervical neoplasm risk // Environ Health Prev Med. 2003. N 8(3). P. 100-103.
11. Duell E.J., Millikan R.C., Pittman G.S., Winkel S., Lunn R.M., Tse C.J., Eaton A., Mohrenweiser H.W., Newman B., Bell D.A. Polymorphisms in the DNA repair gene *XRCC1* and breast cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001. N 10. P. 217-222.
12. Duell E.J., Holly E.A., Bracci P.M., Liu M., Wiencke J.K., Kelsey K.T. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking and pancreatic adenocarcinoma risk // Natl Cancer Inst. 2002. N 94(4). P. 297-306.
13. Park J.Y., Lee S.Y., Jeon H.S., Bae N.C., Chae S.C., Joo S., et al. Polymorphism of the DNA repair gene *XRCC1* and risk of primary lung cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002. N 11. P. 23-27.
14. Niwa Y., Matsuo K., Ito H., Hirose K., Tajima K., Nakaniishi T., Nawa A., Kuzuya K., Tamakoshi A., Hamajima N. Association of *XRCC1* Arg399Gln and *OGGI* Ser326Cys polymorphisms with the risk of cervical cancer in Japanese subjects // Gynecologic Oncology Volume. 2005. N 99. P. 43-49.
15. Smith T.R., Levine E.A., Perrier N.D., Miller M.S., Freimanis R.I., Lohman K., et al. DNA-repair genetic polymorphisms and breast cancer risk // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003. N 12. P. 1200-1204.
16. Popanda O., Schattenberg T., Phong C.T., Butkiewicz D., Risch A., Edler L., et al. Specific combinations of DNA repair gene variants and increased risk for non-small cell lung cancer // Carcinogenesis. 2004. N 25. P. 2433-2441.
17. Matullo G., Guarnera S., Sacerdote C., Polidoro S., Davico L., Gamberini S., et al. Polymorphisms/haplotypes in DNA repair genes and smoking: a bladder cancer case-control study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005. N 14. P. 2569-2578.
18. Krupa R., Blasiak J. An association of polymorphism of DNA repair genes *XRCC1* and *XRCC1* with colorectal cancer // Exp Clin Cancer Res. 2004. N 23. P. 285-294.
19. Wang Y., Liang D., Spitz M.R., Zhang K., Dong Q., Amos C.I., et al. *XRCC1* genetic polymorphism, smoking, and lung carcinoma risk in minority populations // Cancer. 2003. N 98. P. 1701-1706.
20. He X., Ye F., Zhang J., Cheng Q., Shen J., Chen H. Susceptibility of *XRCC1*, *XPD* and *XPG* Genetic variants to cervical carcinoma // Pathobiology. 2008. N 75. P. 356-363.

Резюме

Алматы қаласы медициналық диагностикалау орталығына келген әйелдердегі ДНҚ молекуласының репарациясы процесіне қатысатын гендер (*XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp, *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln және *XRCC1* Trp²⁴¹Met) полиморфизмі мен жатыр мойны ісіргі арасындағы байланыстар зерттелді. Нәтижесінде *XRCC1* 194 Trp/Trp гомозиготалы генотипті жатыр мойны ісігінің дамуында айтарлықтай роль атқаратыны анықталды (OR=0,305 және OR=0,627). Сондай-ақ *XRCC1* генінің 399 Gln/Gln гомозиготалы генотипті (OR=1,842 және OR=3,500) және *XRCC1* генінің 241 Met/Met

гомозиготалы генотипі (OR=2,124 және OR=3,677) мен жатыр мойны ісігінің арасында байланыс болатыны көрсетілді.

Summary

The association was studied between polymorphisms of DNA repair genes (*XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp, *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln, and *XRCC1* Trp²⁴¹Met) and risk of nonmalignant lesions of cervix uteri and cervical cancer in the population of women, who underwent gynecological examination to medical diagnostic Institutions of Almaty. It was demonstrated that presence of

194 Trp/Trp *XRCC1* homozygous genotype showed protective effect in respect of nonmalignant lesions of cervix uteri and cervical cancer (OR=0.305 and OR=0.627 respectively). The association was found between nonmalignant lesions of cervix uteri and cervical cancer and *XRCC1* 399 Gln/Gln homozygous genotype (OR=1.842 and OR=3.500 respectively) and *XRCC1* 241Met/Met homozygous genotype (OR=2.124 and OR=3.677 respectively). The possible association between *XRCC1* Arg¹⁹⁴Trp , *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln and *XRCC1* Trp²⁴¹Met polymorphic markers and development and progression of cervical cancer is under discussion.