

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-395-399>

УДК [575.113.1+577.2 : 331.438–057]: 005

© Коллектив авторов, 2019

Андрущенко Т.А.<sup>1</sup>, Гончаров С.В.<sup>2</sup>, Досенко В.Е.<sup>2</sup>, Ищейкин К.Е.<sup>3</sup>**Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов репарации двунитевых разрывов ДНК и репарации «несоответствий» ДНК у работников вредных и опасных отраслей промышленности**<sup>1</sup>Государственное Учреждение «Институт медицины труда имени Ю.И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Саксаганского, 75, г. Киев, Украина, 01033;<sup>2</sup>Институт физиологии имени А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, ул. Богомольца, 4, г. Киев, Украина, 01024;<sup>3</sup>ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», ул. Шевченко, 22, г. Полтава, Украина, 36011**Введение.** Представлены результаты исследования полиморфизмов генов репарации двунитевых разрывов ДНК: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677), репарации «несоответствий» ДНК — MLH1 (rs1799977) у шахтеров и работников асбестоцементных заводов с профессионально обусловленной бронхолегочной патологией.**Цель исследования** — изучить распределение частот генотипов генов репарации ДНК: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и MLH1 (rs1799977) у работников вредных и опасных отраслей промышленности для выявления маркеров повышенного риска развития бронхолегочной патологии.**Материалы и методы.** У 90 человек с бронхолегочной патологией и 124 респондентов, которые работали в тех же условиях труда, но в анамнезе не имели заболеваний дыхательной системы, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени изучен полиморфизм генов репарации ДНК: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и MLH1 (rs1799977).**Результаты.** Установлено, что генотипы ATM×T/T и MLH1×A/G ассоциированы с риском развития бронхолегочной патологии. Также установлены генотипы, которые способствуют резистентности к развитию патологии дыхательной системы: ATM×A/A, ATM×A/T и MLH1×A/A.**Заключение.** Установлены генотипы, ассоциированные с риском развития бронхолегочной патологии: ATM×T/T ( $p \leq 0,01$ ,  $\chi^2=6,61$ ; OR=2,48; 95%CI: 1,16–5,31) и MLH1×A/G ( $p \leq 0,002$ ,  $\chi^2=9,00$ ; OR=2,32; 95%CI: 1,29–4,21). Также определены генотипы, способствующие резистентности к развитию заболеваний дыхательной системы: ATM×A/A (OR=0,83; 95%CI: 0,45–1,54), ATM×A/T (OR=0,67; 95%CI: 0,38–1,21) и MLH1×A/A ( $p \leq 0,003$ ,  $\chi^2=8,73$ ; OR=0,43; 95%CI: 0,24–0,79).**Ключевые слова:** SNP; XRCC7; ATM; MLH1; бронхолегочная патология**Для цитирования:** Андрущенко Т.А., Гончаров С.В., Досенко В.Е., Ищейкин К.Е. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов репарации двунитевых разрывов ДНК и репарации «несоответствий» ДНК у работников вредных и опасных отраслей промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (7). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-395-399>**Для корреспонденции:** Досенко Виктор Евгеньевич, проф., зав. отделом общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии имени А.А. Богомольца, д-рмед. наук. E-mail: [dosenko@biph.kiev.ua](mailto:dosenko@biph.kiev.ua)**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Tatyana A. Andrushchenko<sup>1</sup>, Sergey V. Goncharov<sup>2</sup>, Viktor E. Dosenko<sup>2</sup>, Konstantin E. Ischeikin<sup>3</sup>**Molecular genetic analysis of the polymorphism of repair genes of double-strand breaks DNA strand breaks and repair «inconsistencies» DNA in workers of hazardous industries**<sup>1</sup>Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 75, Saksaganskogo str., Kyiv, Ukraine; 01033;<sup>2</sup>Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, 4, Bogomoltsa str., Kyiv, Ukraine, 01024;<sup>3</sup>Ukrainian Medical Dental Academy, 22, Shevchenko str., Poltava, Ukraine, 36011**Introduction.** Presents results of a study of polymorphisms of repair genes of double-strand breaks DNA breaks: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677), repair «inconsistencies» DNA MLH1 (rs1799977) in miners and workers of asbestos factories professionally due to broncho-pulmonary pathology.**The aim of the study** was to research the frequency distribution of genotypes of DNA repair genes: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) and MLH1 (rs1799977) in workers of harmful and dangerous industries to identify markers of increased risk of bronchopulmonary pathology.**Materials and methods.** In 90 people with bronchopulmonary pathology and 124 respondents who worked in the same working conditions but had no history of diseases of the respiratory system, polymerase chain reaction in real time studied the polymorphism of DNA repair genes: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) and MLH1 (rs1799977).**Results.** It was found that the genotypes ATM×T/T and MLH1×A/G are associated with the risk of bronchopulmonary pathology. Genotypes that contribute to resistance to the development of respiratory system pathology were also established: ATM×A/A, ATM×A/T and MLH1×A/A.

**Conclusion.** Genotypes associated with the risk of bronchopulmonary pathology were established:  $ATM \times T/T$  ( $p \leq 0.01$ ,  $\chi^2 = 6.61$ ;  $OR = 2.48$ ; 95%CI: 1.16–5.31) and  $MLH1 \times A/G$  ( $p \leq 0.002$ ,  $\chi^2 = 9.00$ ;  $OR = 2.32$ ; 95%CI: 1.29–4.21). Also determined the genotypes that contribute to resistance to the development of diseases of the respiratory system:  $ATM \times a/A$  ( $OR = 0.83$ ; 95%CI: 0.45–1.54),  $ATM \times A/T$  ( $OR = 0.67$ ; 95%CI: 0.38–1.21) and  $MLH1 \times a/A$  ( $p \leq 0.003$ ,  $\chi^2 = 8.73$ ;  $OR = 0.43$ ; 95%CI: 0.24–0.79).

**Key words:** SNP; XRCC7; ATM; MLH1; bronchopulmonary pathology

**For citation:** Andrushchenko T.A., Goncharov S.V., Dosenko V.E., Ischeikin K.E. Molecular genetic analysis of the polymorphism of repair genes of double-strand breaks DNA strand breaks and repair «inconsistencies» DNA in workers of hazardous industries. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (7). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-395-399>

**For correspondence:** Victor E. Dosenko, prof., Head of Department of General and molecular pathophysiology of Bogomolets Institute of Physiology, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: [dosenko@biph.kiev.ua](mailto:dosenko@biph.kiev.ua)

**Funding.** The study had no funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Введение.** К настоящему времени в мировой литературе собрано много данных об однонуклеотидных генных полиморфизмах (от англ. SNP — *single nucleotide polymorphism*) генов репарации ДНК, которые связывают с факторами риска целого ряда онкопатологий различных типов и локализаций. Важная роль в процессе восстановления структуры ДНК от повреждений при действии различных внутренних и внешних факторов принадлежит генам репарации системы двуниевых разрывов ДНК (от англ. DSB — *Double strand break repair*) [1]. Среди известных генетических факторов гены негомологического соединения концов ДНК (от англ. NHEJ — *Non-homologous end joining*) являются признанными онкомаркерами, они играют важную роль в восстановлении двуниевых разрывов ДНК при действии экзогенных факторов [2].

Ген XRCC7, еще известный под названием PRKDC (от англ. Protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide), находится на 8-й хромосоме (8q11), состоит из 85 экзонов и 86 интронов и является важным ДНК-регенератором, который принимает участие в NHEJ [3]. Данный ген кодирует белок PRKDC, содержащий 4128 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 469 089. Функционально он принадлежит к трансферринам серии-треониновых протеинкиназ. Белок PRKDC представляет собой большую каталитическую субъединицу комплекса ДНК-ПК (DNA-PKcs), которая образует активную протеинкиназу с гетеродимером Ku и инициирует восстановление ДНК путем NHEJ [2,3]. На сегодня в гене XRCC7 известны более 100 SNP, некоторые из них имеют корреляции со злокачественными опухолями [2,4–6].

Ген мутации атаксии-телеангиэктазии (ATM) картирован в 1994 г. и клонирован в 1995 г., в нем описано 88 SNP с неизвестными клиническими значениями [7,8]. Для людей с мутациями в ATM характерны чувствительность к излучению, множественные пороки развития и склонность к онкологическим заболеваниям. Все мутации этого гена равномерно распределены по его длине без заметных «горячих точек» [9,10]. Ген ATM кодирует ДНК-зависимую протеинкиназу, которая находится преимущественно в ядре и участвует в проведении митогенного сигнала, мейотической рекомбинации и регуляции клеточного цикла.

Особенное место среди клеточных систем занимает репарация «несоответствий» ДНК (от англ. MMR — *mismatch repair*). Благодаря системе MMR возможно сохранить генетическую информацию при попадении организмов в условия, при которых резко повышается частота мутаций [11]. В результате ошибок «несоответствий» при действии ДНК-полимеразы, а также при рекомбинации у вновь синтезированных нитях ДНК появляются некомпле-

ментарные остатки нуклеозидов: вместо канонических пар G-C и A-T в ДНК появляются пары G-G, A-A, A-C, G-T, которые локально искривляют двойную спираль макромолекулы [12].

Начиная с 1993 г. изучались гены, расположенные на 2 и 3-й хромосомах, ассоциированные с синдромом Линча (наследственный рак толстой кишки — РТК) и злокачественными опухолями других локализаций. В результате было определено, что причиной возникновения РТК является герминальная мутация генов MMR — MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 [13]. Из-за ошибок репликации и потери комплементарности нитей ДНК происходят замены оснований, инсерции, делеции и образуются петли, распознаваемые белками MSH2/MSH6, MSH2/MSH3. Данные белковые комплексы направляются к местам с нарушенной структурой ДНК, где, в свою очередь, другие белки MLH1/PMS2, MLH1/MLH3 привлекают экзо- и эндонуклеазы в процесс вырезания аномального фрагмента ДНК, а факторы репликации — PCNA, ДНК-полимеразы — восстанавливают нормальную структуру ДНК [13]. В международной базе данных зарегистрированы 126 SNP генов MLH1 и MSH2, большинство из которых находятся на интронной поверхности гена [14]. Ген MLH1 (от англ. mutL (E. coli) homolog 1), локализованный на 3 хромосоме, представлен 19 экзонами и 757 кодонами и является геном-супрессором группы генов «общего контроля» [13]. MLH1 кодирует соответствующий белок, который состоит из 756 аминокислот и регулирует замену неправильно спаренных оснований ДНК, инактивируется метилированием [15].

Актуален поиск генетических маркеров развития многих мультифакторных заболеваний и повышенной чувствительности к определенным неблагоприятным факторам. В структуре вредных и опасных профессиональных факторов, обуславливающих развитие бронхолегочной патологии (БЛП), есть те, что могут приводить к нарушениям в системах DSB и MMR: пыль фиброгенного действия, химические вещества, физические факторы — это, в свою очередь может индуцировать мутагенез у работников определенных профессиональных групп. Таким образом, учитывая патогенетическую составляющую повреждений ДНК в развитии БЛП, поиск маркеров индивидуальной предрасположенности к патологии дыхательной системы среди SNP DSB и MMR представляется актуальным.

**Цель исследования** — изучить распределение частот генотипов генов DSB: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и MMR: MLH1 (rs1799977) у работников вредных и опасных отраслей промышленности для выявления маркеров повышенного риска развития БЛП.

**Материалы и методы.** В исследование вошли две категории работников вредных и опасных отраслей промышленности Украины ( $n = 214$ ). Первая катего-

рия — это работники асбестоцементных заводов (АЦЗ) ( $n=94$ ), их возраст составлял  $42,9 \pm 5,1$  года, стаж во вредных условиях труда —  $15,8 \pm 3,7$  года. Второй категорией респондентов стали шахтеры угольных шахт ( $n=120$ ), возраст шахтеров составлял  $52,5 \pm 5,2$  года, подземный стаж  $22,1 \pm 4,3$  года. Для сравнительного анализа были сформированы две группы: исследования и контроля. Группу исследования составили работники АЦЗ и шахтеры с БАП (хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, пневмокониоз). Верификация БАП происходила на основании результатов исследования функции внешнего дыхания и диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны (DLCo от англ. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide) во время обследования пациентов в клинике профессиональных заболеваний ГУ «Институт медицины труда имени Ю.И. Кундиева НАМН». Оценка результатов исследования проведена по общепринятым показателям вышеуказанных методов. В контрольную группу вошли работники АЦЗ и шахтеры, у которых в анамнезе не было патологии дыхательной системы, но со стажем и условиями труда, сопоставимыми с данными респондентов группы исследования.

Материалом для исследования служила венозная кровь, которую забирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с антикоагулянтном (калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты) 11,7 ммоль/л («Sarstedt», Германия). Создан унифицированный банк генетического материала людей, которые имели контакт с генотоксическими агентами (пыль фиброгенного действия, химические вещества и физические факторы) для оценки отдаленных по-

следствий влияния техногенных факторов с применением современных молекулярно-генетических технологий. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием наборов «NeoPrep100DNA», «NEOGENE», Украина. При помощи 7500 Fast Real-time PCR System («Applied Biosystems», США) и TaqMan SNP определялись генотипы генов *ATM* (rs664677), *XRCC7* (rs7003908), *MLH1* (rs1799977), затем проводился анализ дискриминации аллелей (рисунок).

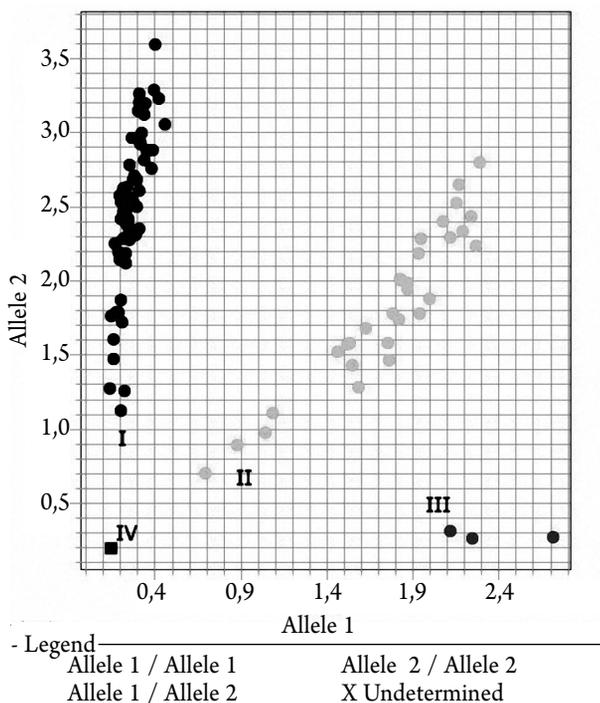
Полученные результаты статистически обработаны при использовании программ Orion 7.0, Statistica 10, Excel 2000. При этом вероятность отличий определялась по  $\chi^2$ -критерию, значение  $p < 0,05$  считалось достоверным.

**Результаты и обсуждение.** Для изучения ассоциации генотипов генов *XRCC7* (rs7003908), *ATM* (rs664677) и *MLH1* (rs1799977) с риском развития БАП были определены их частоты. Следует отметить, что полученные значения частот генотипов были близки к популяционным частотам европейской популяции (табл. 1).

Частота аллельных вариантов гена *XRCC7* (rs7003908) была следующей: в группе контроля С/С — 44,8%; С/Т — 40,8%, Т/Т — 14,4%; соответственно в группе исследования доминантные гомозиготы С/С — 46,7%, гетерозиготы С/Т — 42,2%, минорные гомозиготы Т/Т — 11,1% ( $p \leq 0,7$ ) (табл. 2). Полученные результаты показывают, что распределение частот генотипов гена *XRCC7* (rs7003908) существенно не отличалось в контрольной группе и в группе работников с БАП.

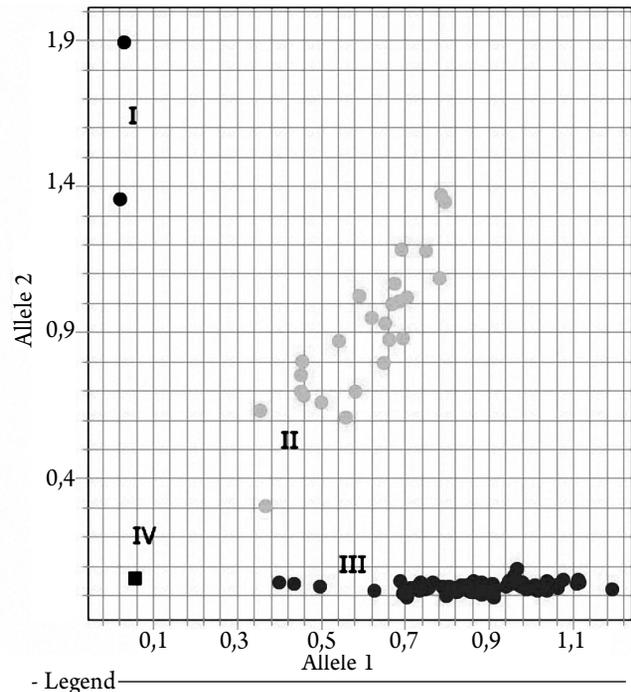
При исследовании частот генотипов гена *ATM* (rs664677) установлено, что в группе контроля доминантные гомозиготы А/А составляли 32,5%; гетерози-

Allelic Discrimination Plot



**Рис. 1.** Результаты дискриминации аллелей гена *ATM* (rs664677) с применением Real-time PCR у работников контрольной группы (а) и у работников с бронхолегочной патологией (б).

Примечание: I — гомозиготы А/А, II — гетерозиготы А/Т, III — гомозиготы Т/Т, VI — проба, которая не содержала ДНК.



**Fig. 1.** The results of discrimination of alleles of the gene *ATM* (rs664677) using Real-time PCR workers of control group (a) and workers with broncho-pulmonary pathology (b).

Note: I — homozygotes А/А, II — heterozygotes А/Т, III — homozygotes Т/Т, VI — sample that did not contain DNA.

Таблица 1 / Table 1

**Частотное (%) распределение генотипов генов XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и MLH1 (rs1799977) в европейской популяции**

**Frequency (%) distribution of xrcc7 (rs7003908), ATM (rs664677) and MLH1 (rs1799977) gene genotypes in European population**

Полиморфизм	Доминантные гомозиготы,%	Гетерозиготы,%	Минорные гомозиготы,%	Ссылка
XRCC7 (rs7003908)	C/C — до 33	C/T — до 50	T/T- до 17	5, 14
ATM (rs664677)	A/A — 30-35	A/T — до 50	T/T — до 13	5, 14
MLH1 (rs1799977)	A/A — 45- 55	A/G — 35-45	G/G — до 10	1, 4

Таблица 2 / Table 2

**Частотное (%) распределение генотипов генов XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и MLH1 (rs1799977) в популяции работников вредных и опасных отраслей промышленности**

**Frequency (%) distribution of xrcc7 (rs7003908), ATM (rs664677) and MLH1 (rs1799977) gene genotypes in the population of hazardous and hazardous industries workers**

Группа	Частота генотипов,%						p, $\chi^2$
	n	%	n	%	n	%	
<b>XRCC7 (rs7003908)</b>							
	CC		CT		TT		p≤0,7
Контроль	56	44,8	51	40,8	18	14,4	
Исследование	42	46,7	38	42,2	10	11,1	
p, $\chi^2$	p≤0,7		p≤0,8		p≤0,4		
OR, 95% CI	1,08 (0,60–1,93)		1,06 (0,59–1,91)		0,74 (0,30–1,81)		
<b>ATM (rs664677)</b>							
	AA		AT		TT		p≤0,03
Контроль	44	35,2	65	52,0	16	12,8	
Исследование	28	31,1	38	42,2	24	26,7	
p, $\chi^2$	p≤0,5		p≤0,1		p≤0,01; $\chi^2=6,61$		
OR, 95% CI	0,83 (0,45–1,54)		0,67 (0,38–1,21)		2,48 (1,16–5,31)		
<b>MLH1 (rs1799977)</b>							
	AA		AG		GG		p≤0,008
Контроль	70	56,0	45	36,0	10	8,0	
Исследование	32	35,6	51	56,7	7	7,7	
p, $\chi^2$	p≤0,003; $\chi^2=8,73$		p≤0,002; $\chi^2=9,0$		p≤0,9		
OR, 95% CI	0,43 (0,24–0,79)		2,32 (1,29–4,21)		0,97 (0,32–2,91)		

готы A/T — 52%, минорные гомозиготы T/T — 12,8% и соответственно в группе исследования: доминантные гомозиготы A/A — 31,1%, гетерозиготы A/T — 42,2%, минорные гомозиготы T/T — 26,7% (p≤0,03), (табл. 2). Полученные результаты указывают на то, что распределение частот генотипов гена ATM (rs664677) существенно отличалось частотами минорных гомозигот в группах исследования.

При изучении частот аллельных вариантов гена MLH1 (rs1799977) установлено, что в группе контроля доминантные гомозиготы A/A составили 56,0%; гетерозиготы A/G — 36,0%, минорные гомозиготы G/G — 8,0%; соответственно в группе исследования MLH1xA/A — 35,6%, MLH1xA/G — 56,7%, MLH1xG/G — 7,7% (p≤0,008). Анализ распределения частот генотипов гена MLH1 (rs1799977) в популяции шахтеров и работников АЦЗ представлен в табл. 2.

При помощи метода OR, были установлены генотипы, ассоциированные с риском развития БАП: минорные гомозиготы ATMxT/T — 2,48 (1,16–5,31); гетерозиготы MLH1xA/G — 2,32; (1,29–4,21). Также установлены генотипы, которые способствуют резистентности к развитию патологии дыхательной системы: доминантные

гомозиготы ATMxA/A — 0,83 (0,45–1,54); гетерозиготы ATMx A/T — 0,67 (0,38–1,21) и доминантные гомозиготы MLH1xA/A — 0,43 (0,24–0,79).

При вычислении результатов методом  $\chi^2$  было установлено, что минорные гомозиготы ATM\*Т/Т (p≤0,01,  $\chi^2=6,61$ ) и гетерозиготы MLH1xA/G (p≤0,002,  $\chi^2=9,00$ ) статистически достоверно чаще встречаются в группе исследования по сравнению с группой контроля, что указывает на ассоциацию дынных генотипов с риском развития БАП, а также установлено статистически достоверное различие частот доминантных гомозигот MLH1x A/A (p≤0,003,  $\chi^2=8,73$ ), которые чаще представлены в группе контроля, что указывает на корреляцию с резистентностью к развитию БАП.

**Заключение.** Установлены генотипы, ассоциированные с риском развития бронхолегочной патологии: ATMxT/T (p≤0,01,  $\chi^2=6,61$ ; OR=2,48; 95%CI: 1,16–5,31) и MLH1xA/G (p≤0,002,  $\chi^2=9,00$ ; OR=2,32; 95%CI: 1,29–4,21). Также определены генотипы, способствующие резистентности к развитию заболеваний дыхательной системы: ATMxA/A (OR=0,83; 95%CI: 0,45–1,54), ATMxA/T (OR=0,67; 95%CI: 0,38–1,21) и MLH1x A/A (p≤0,003,  $\chi^2=8,73$ ; OR=0,43; 95%CI: 0,24–0,79).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shin A., Lee KM., Ahn B. et al. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. *Asian Pac J Cancer*. 2008; 9: 501–5.
2. Xiao M., Shen Y., Chen L. et al. The rs7003908 (T>G) polymorphism in the XRCC7 gene and the risk of cancers. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(6): 3577–82.
3. Rahimi M., Fayaz S., Fard-Esfahani A., et al. The role of Ille 3434Thr XRCC7 gene polymorphism in Differentiated Thyroid Cancer risk in a Iranian population. *Iran. Biomed. J.* 2012; 16(4): 218–22.
4. Hsieh YH., Chang WS., Tsai CW. et al. DNA double-strand break repair gene XRCC7 genotypes were associated with hepatocellular carcinoma risk in Taiwanese males and alcohol drinkers. *Tumour Biol.* 2015; 36(6): 4101–6.
5. Nasiri M., Saadat I., Omidvari S. et al. Genetic variation in DNA repair gene XRCC7 (G6721T) and susceptibility to breast cancer. *Gene*. 2012; 505 (1): 195–7.
6. Wang C., Huang X-Y., Yao J-G. et al. XRCC7 rs7003908 polymorphism and Helicobacter pylori Infection — Related Gastric Antrum Adenocarcinoma. *Int. J. Genomics*. 2013; (11): 1246–52. 6
7. McConville CM, Byrd PJ, Ambrose HJ et al. Genetic and physical mapping of the ataxia-telangiectasia locus on chromosome 11q22-q23. *Int J Radiat Biol.* 1994; 66 (5): 45–56.
8. Savitsky K, Platzer M, Uziel T. et al. Ataxia-telangiectasia: structural diversity of untranslated sequences suggests complex post-transcriptional regulation of ATM gene expression. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25(9): 1678–84.
9. Lo YL., Hsiao CF, Jou YS., et al. ATM polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers. *Lung Cancer*. 2010; 69 (2): 148–54.
10. Tretyak B., Makukh H., Kitsera N. et al. The molecular genetic analysis of common ATM gene mutations among patients with Ataxia-telangiectasia suspicion. *Factors of experimental evolution of organisms*. 2015; 16: 251–5.
11. Vilenchik MM., Alfred G. Knudson, J. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (10): 5381–6.
12. Kuschel B, Auranen A, McBride S et al. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1399–440.
13. Lanza G, Gafa R, Maestri I et al. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mol Pathol.* 2002; 15(7): 741–9.
14. Suter CM, Martin DL, Ward RL Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet.* 2004; 36: 497–501.
15. Herman JG. Hypermethylation of tumor suppressor genes in cancer. *Sem Cancer Biol.* 1999; 9: 359–67.

## REFERENCES

1. Shin A., Lee KM., Ahn B. et al. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. *Asian Pac J Cancer*. 2008; 9: 501–5.
2. Xiao M., Shen Y., Chen L. et al. The rs7003908 (T>G) polymorphism in the XRCC7 gene and the risk of cancers. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(6): 3577–82.
3. Rahimi M., Fayaz S., Fard-Esfahani A., et al. The role of Ille 3434Thr XRCC7 gene polymorphism in Differentiated Thyroid Cancer risk in a Iranian population. *Iran. Biomed. J.* 2012; 16(4): 218–22.
4. Hsieh YH., Chang WS., Tsai CW. et al. DNA double-strand break repair gene XRCC7 genotypes were associated with hepatocellular carcinoma risk in Taiwanese males and alcohol drinkers. *Tumour Biol.* 2015; 36(6): 4101–6.
5. Nasiri M., Saadat I., Omidvari S. et al. Genetic variation in DNA repair gene XRCC7 (G6721T) and susceptibility to breast cancer. *Gene*. 2012; 505 (1): 195–7.
6. Wang C., Huang X-Y., Yao J-G. et al. XRCC7 rs7003908 polymorphism and Helicobacter pylori Infection — Related Gastric Antrum Adenocarcinoma. *Int. J. Genomics*. 2013; (11): 1246–52. 6
7. McConville CM, Byrd PJ, Ambrose HJ et al. Genetic and physical mapping of the ataxia-telangiectasia locus on chromosome 11q22-q23. *Int J Radiat Biol.* 1994; 66 (5): 45–56.
8. Savitsky K, Platzer M, Uziel T. et al. Ataxia-telangiectasia: structural diversity of untranslated sequences suggests complex post-transcriptional regulation of ATM gene expression. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25(9): 1678–84.
9. Lo YL., Hsiao CF, Jou YS., et al. ATM polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers. *Lung Cancer*. 2010; 69 (2): 148–54.
10. Tretyak B., Makukh H., Kitsera N. et al. The molecular genetic analysis of common ATM gene mutations among patients with Ataxia-telangiectasia suspicion. *Factors of experimental evolution of organisms*. 2015; 16: 251–5.
11. Vilenchik MM., Alfred G. Knudson, J. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (10): 5381–6.
12. Kuschel B, Auranen A, McBride S et al. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1399–440.
13. Lanza G, Gafa R, Maestri I et al. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mol Pathol.* 2002; 15(7): 741–9.
14. Suter CM, Martin DL, Ward RL Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet.* 2004; 36: 497–501.
15. Herman JG. Hypermethylation of tumor suppressor genes in cancer. *Sem Cancer Biol.* 1999; 9: 359–67.

Дата поступления / Received: 10.08.2018

Дата принятия к печати / Accepted: 05.03.2019

Дата публикации / Published: 24.07.2019