

EDN: SPGETQ

УДК 577.213.36:622.416.2–057.2:616.24–006

Polymorphism of Genes Encoding DNA Repair Enzymes in Coal Mine Workers with Lung Cancer

Anna A. Timofeeva^{*a}, Artyom V. Minin^{a, b},
Marina L. Bakanova^a, Yana A. Zakharova^{a, b},
Anastasiya V. Torgunakova^{a, b}, Alexandr Y. Prosekov^b,
Ruslan A. Titov^a and Andrey N. Glushkov^a

^aFederal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS

^bKemerovo State University

Kemerovo, Russian Federation

Received 30.09.2021, received in revised form 07.01.2023, accepted 14.03.2024

Abstract. In coal mines, workers performing basic production operations underground are exposed to a whole range of both chemical and radiation-induced carcinogenic factors. This leads to a significant increase in the risk of lung cancer in underground mine workers. The likelihood of developing cancer is affected by genetically determined features of the body's defense systems. Specifically, much research has been devoted to the role of inherited variants of genes encoding DNA repair enzymes. However, their polymorphism in coal miners remains largely unexplored. The present study investigated associations of the polymorphism of genes encoding DNA repair enzymes – *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPD* (rs13181), *NBS1* (rs1805794), and *ADPRT1* (rs1136410) – with the risk of developing lung cancer in coal miners. Two hundred and thirteen miners with lung cancer were examined. The control group included 247 healthy miners of the Kemerovo Region (Western Siberia, Kuzbass). Genotyping was performed using allele-specific PCR. The study showed that the following gene variants were associated with the risk of developing cancer: polymorphism of the genes *APEX1* (dominant model: OR_{adj}=1.71; CI 95 %: 1.04–2.81), *XPD* (dominant model: OR_{adj}=2.12; CI 95 %: 1.30–3.46), and *ADPRT1* (recessive model: OR_{adj}=3.00; CI 95 %: 1.08–8.33). The results of this work suggest the relationship between the polymorphism of the genes of DNA repair enzymes and the risk of lung cancer in coal mine workers.

Keywords: miners, lung cancer, DNA repair genes.

© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: annateam86@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9063-0158 (Timofeeva A.); 0000-0002-5839-5194 (Minin A.); 0000-0002-1238-2427 (Bakanova M.); 0000-0003-0754-306X (Zakharova Y.); 0000-0001-5643-5001 (Torgunakova A.); 0000-0002-5485-9318 (Titov R.); 0000-0002-8560-6719 (Glushkov A.)

Acknowledgements. The study was carried out as part of State Assignment No. AAA–A21–121011590009–9.

Citation: Timofeeva A. A., Minin A. V., Bakanova M. L., Zakharova Y. A., Torgunakova A. V., Prosekov A. Y., Titov R. A., Glushkov A. N. Polymorphism of genes encoding DNA repair enzymes in coal mine workers with lung cancer. *J. Sib. Fed. Univ. Biol.*, 2024, 17(1), 33–44. EDN: SPGETQ



Полиморфизм генов ферментов репарации ДНК у работников угольных шахт, больных раком легкого

А. А. Тимофеева^а, А. В. Минин^{а, б}, М. Л. Баканова^а,
Я. А. Захарова^{а, б}, А. В. Торгунакова^{а, б},
А. Ю. Просеков^б, Р. А. Титов^а, А. Н. Глушков^а

^аФедеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН
^бКемеровский государственный университет
Российская Федерация, Кемерово

Аннотация. В угольных шахтах на работников, выполняющих основные производственные операции под землей, воздействует целый комплекс канцерогенных факторов как химической, так и радиационной природы. Это приводит к значительному увеличению риска рака легкого у рабочих-подземщиков. Вероятность развития онкопатологии определяется генетически детерминированными особенностями защитных систем организма. В частности, активно исследуется роль унаследованных вариантов генов, кодирующих ферменты репарации ДНК. Однако их полиморфизм у шахтеров угольных шахт остается практически не изученным. Были изучены ассоциации полиморфизма генов ферментов репарации: *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPB* (rs13181), *NBS1* (rs1805794) и *ADPR1* (rs1136410) с риском развития рака легкого у 213 шахтеров угольных шахт. В группу контроля вошло 247 здоровых работников угледобывающих предприятий Кемеровской области (Западная Сибирь, Кузбасс). Генотипирование проводили с помощью аллель-специфической ПЦР. Обнаружено, что изученные варианты генов были связаны с риском развития рака: полиморфизм гена *APEX1* (доминантная модель: OR_{adj}=1,71; CI 95 %: 1,04–2,81), *XPB* (доминантная модель: OR_{adj}=2,12; CI 95 %: 1,30–3,46), *ADPR1* (рецессивная модель: OR_{adj}=3,00; CI 95 %: 1,08–8,33). Результаты проведенной работы указывают на взаимосвязь между полиморфизмом генов ферментов репарации ДНК и риском рака легкого у работников угольных шахт.

Ключевые слова: шахтеры, рак легкого, гены репарации ДНК.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках государственного задания № AAA–A21–121011590009–9.

Цитирование: Тимофеева А. А. Полиморфизм генов ферментов репарации ДНК у работников угольных шахт, больных раком легкого / А. А. Тимофеева, А. В. Минин, М. Л. Баканова, Я. А. Захарова, А. В. Торгунакова, А. Ю. Просеков, Р. А. Титов, А. Н. Глушков // Журн. Сиб. федер. ун-та. Биология, 2024. 17(1). С. 33–44. EDN: SPGETQ

Введение

На сегодняшний день наблюдается устойчивая тенденция роста онкологических заболеваний. Рак легкого входит в число лидеров по распространенности и является, согласно мировой статистике, основной причиной смертности пациентов (Sung et al., 2021).

В ходе проведения обширных эпидемиологических исследований было установлено, что курение сигарет является основной причиной формирования рака легкого, увеличивая риск развития заболевания более чем в 5 раз (Yang et al., 2021). Тем не менее только у небольшого числа курящих людей развивается данная патология, примерно 25 % пациентов не были курильщиками (GLOBSCAN, 2012). Другим фактором риска развития рака легкого является воздействие таких загрязнителей воздушной среды, как частицы угольной пыли, кварца, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), тяжелые металлы и природные радиоактивные вещества (Sung et al., 2021). Высокая концентрация этих агентов характерна для угледобывающих предприятий, что, в свою очередь, может привести к увеличению уровня повреждения ДНК и риска развития онкологических заболеваний у рабочих данных производств (de Souza et al., 2020; Minina et al., 2015, 2020; León-Mejía et al., 2016; Sinitzky et al., 2016). Многочисленные исследования показывают, что у работников угольных шахт чаще развивается рак легкого, чем у лиц, непосредственно не связанных с угледобычей (Cortes-Ramirez et al., 2018; Ponciano-Rodríguez et al., 2021; Taeger et al., 2015).

Проведенные общегеномные исследования показали ассоциацию повышенного риска развития рака легкого с 45 локусами восприимчи-

вости, каждый из которых имеет различные уровни доказательств и предполагаемые причинные гены, наиболее значимые из которых были обнаружены для однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в регионах 15q25, 5p15 и 6p21 (Bossé, Amos, 2018; Wang et al., 2020). На сегодняшний день опубликовано более 1000 работ, в которых отражено изучение взаимосвязи генов-кандидатов с предрасположенностью к раку легкого, но многие из этих исследований являются предварительными или спорными.

К числу ферментов, играющих важную роль в резистентности клеток к повреждениям ДНК, относятся белки, осуществляющие репарацию ДНК, например, APEX1, hOGG1, ADPRT1, XPD и NBS 1 (AlMutairi et al., 2015; Wang et al., 2017; Chuang et al., 2017).

Исходя из вышеизложенного, целью данной работы является изучение потенциальных взаимосвязей между вариантами генов *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPD* (rs13181), *NBS 1* (rs1805794) и *ADPRT1* (rs1136410) и риском развития рака легкого у шахтеров, работавших на угледобывающих шахтах России.

Материалы и методы

В состав исследуемой группы вошло 213 шахтеров, работавших на угольных шахтах Кемеровской области, с первично диагностированным раком легкого (РЛ), поступивших на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер (Кемерово, Российская Федерация). Образцы крови у больных людей были взяты перед всеми диагностическими и терапевтическими процедурами. Все пациенты были обследованы врачами Кемеровско-

го областного онкологического диспансера по полному комплексу диагностических методик, что позволило установить точный патоморфологический диагноз у каждого человека. В контрольную группу было включено 247 здоровых мужчин, работающих на предприятии угольного цикла и не имевших признаков онкологических заболеваний. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией (применялись этические принципы медицинских исследований с изменениями, представленными в 2000 году). Дизайн исследования был одобрен Комитетом по этике Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук. Перед сбором данных и образцов крови все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Критерии включения: европеоиды мужского пола, проживающие в Кемеровской области, работники угольных шахт Кузбасса (стаж работы под землей не менее 10 лет). Критерии исключения: психические, наследственные, сердечно-сосудистые, аллергические, аутоимунные заболевания, а также наличие родственников (первой/второй степени родства) с онкологическими заболеваниями.

Забор образцов цельной крови осуществляли из локтевой вены с использованием разовых

вакуумных систем (пробирки «Вакутейнер») с антикоагулянтом 0,25 мМ ЭДТА-Na, затем переносили в пробирки типа «Эппендорф».

ДНК выделяли из периферической крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Клетки крови были выделены и лизированы, для гидролиза белка использовалась протеиназа К (СибЭнзим, Новосибирск, Российская Федерация). Затем ДНК экстрагировали с помощью фенола и хлороформа, и осаждали этанолом.

Анализ полиморфных вариантов генов проводили методом аллель-специфической ПЦР с использованием наборов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва) на амплификаторах «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) (табл. 2). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли с помощью горизонтального электрофореза в 3 % агарозном геле, после окончания которого гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США).

С помощью доступного онлайн-ресурса (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>) проводили оценку частоты редкого аллеля, соответствие

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Table 1. Characterization of the groups examined in the study

Показатели		Больные РЛ	Контроль
Средний возраст, лет (mean ± S.D.)		61,58 ± 7,58	58,81 ± 9,14
Количество человек (N)		213	247
Курение (статус)	Курящие	183	221
	Некурящие	30	26
Стаж работы, лет (mean ± S.D.)		24,03 ± 10,38	20,57 ± 8,93

Таблица 2. Характеристика локусов и праймеров аллель-специфической ПЦР

Table 2. Characterization of loci and allele-specific PCR primers

Ген	Полиморфный локус (Ref SNP)	Аллели	Праймеры (5'→3')
<i>APEX1</i>	444 T>G (rs1130409)	T, G	F: 5'-attgaggtctccacacagcaca-3' R: 5'-aattctgtttcatttctataggcgag-3'
<i>XPB</i>	2251 T>G (rs13181)	T, G	F: 5'-tcaaacatctctgtccctact-3' R: 5'-ctgccgattaaaggctgtgga-3'
<i>NBS1</i>	535 C>G (rs1805794)	C, G	F: 5'-gcagtgaccaagaccgacttcta-3' R: 5'-tgaggttacctcagtgccatttact-3'
<i>ADPRT1</i>	2285 T>C (rs1136410)	T, C	F: 5'-ctgctgcctatacagtcacttt-3' R: 5'-gtggccatcacattctcagat-3'
<i>hOGG1</i>	977 C>G (rs1052133)	C, G	F: 5'-ggaaggtgcttggggaat-3' R: 5'-actgtcactagtctcaccag-3'

распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (χ^2), а также анализ различий между группами по частотам аллелей и генотипов. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов проводили с учетом таких факторов, как возраст и статус курения. Для выбора лучшей модели из всех статистически значимых использовали информационный критерий Акайке (AIC), имеющий наименьшее значение.

Для исследования межгенных взаимодействий использовали метод Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) (Moore et al., 2006), позволяющий оценивать все возможные модели комбинаций SNP. Вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивается величиной H (снятой неопределённостью в терминах теории информации, энтропией) и выражается в %. Для проведения данного анализа использовали программное обеспечение MDR 3.2.0 (Computational Genetics Laboratory, Philadelphia, Pennsylvania, USA).

Результаты

Изучение полиморфных вариантов генов ферментов репарации ДНК было проведено

в когорте шахтеров, больных раком легкого, и у здоровых работников угледобывающих предприятий близкого возраста. Распределение частот аллелей и генотипов в изученных группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга, а также соответствующим показателям, наблюдаемым в европейских популяциях (ensemble: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens; Bastos et al., 2009). Статистически значимых отличий в группах пациентов с РЛ, различающихся по стадиям заболевания (I и II стадии против III и IV), локализации опухоли, метастазированию, выявлено не было. Были выявлены, с учетом поправки на множественные сравнения (поправка Бонферрони), статистически значимые различия в распределении вариантов гена *XPB* (rs13181) в группе больных РЛ по сравнению со здоровыми обследованными (табл. 3).

Анализ различных моделей наследования с поправкой на статус курения и возраст позволил выявить несколько интересных ассоциаций. Взаимосвязь риска формирования рака легкого была выявлена с полиморфным локусом *XPB* 2251 T>G в группе шахтеров с РЛ (доминантная модель: $OR_{adj}=2,12$; CI 95 %: 1,30–3,46; $P_{adj}=0,003$), в группе курящих шахтеров обнаружена ассоциация риска развития

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

Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of DNA repair genes in the studied groups

Локусы и генотипы	Генотипы и аллели	Больные РЛ, чел. (%)	Контроль, чел. (%)	P (df)**
<i>ADPRT1</i> (rs1136410)	TT/TC/CC	127 (59,62) / 69 (32,39) / 17 (7,98)	159 (64,37) / 74 (29,96) / 14 (5,67)	0,58 (2)
	T/C	161 (75,81) / 52 (24,18)	196 (79,35) / 51 (20,65)	0,39 (1)
	P exact*	0,24	0,40	
<i>hOGG1</i> (rs1052133)	CC/CG/GG	112 (52,58) / 86 (40,38) / 15 (7,04)	145 (58,70) / 92 (37,25) / 10 (4,05)	0,32 (2)
	C/G	155 (72,77) / 58 (27,23)	191 (77,32) / 56 (22,67)	0,31 (1)
	P exact*	0,96	0,62	
<i>APEX1</i> (rs1130409)	TT/TG/GG	67 (31,46) / 99 (46,48) / 47 (22,07)	98 (39,68) / 114 (46,15) / 35 (14,17)	0,06 (2)
	T/G	117 (54,7) / 96 (45,31)	155 (62,75) / 92 (37,25)	0,11 (1)
	P exact*	0,66	0,98	
<i>XPB</i> (rs13181)	TT/TG/GG	62 (29,11) / 110 (51,64) / 41 (19,25)	118 (47,77) / 98 (39,68) / 31 (12,55)	0,0003¹ (2)
	T/G	117 (54,93) / 96 (45,07)	167 (67,61) / 80 (32,39)	0,007 (1)
	P exact*	0,82	0,34	
<i>NBS1</i> (rs1805794)	CC/CG/GG	91 (42,72) / 94 (44,13) / 28 (13,15)	107 (43,32) / 99 (40,08) / 41 (16,60)	0,59 (2)
	C/G	138 (64,79) / 75 (35,21)	157 (63,36) / 90 (36,64)	0,86 (1)
	P exact*	0,89	0,10	

*Соответствие равновесию Харди-Вайнберга;

**Отличия в распределении частот аллелей и генотипов между группами шахтеров с раком легкого и здоровыми донорами

¹OR = 2,12 (1,30–3,46) для доминантной модели, критерий Акайке (AIC) = 426.

РЛ с генотипами *XPB* 2251 TG и *XPB* 2251 GG (OR_{adj}=2,62; CI 95 %: 1,48–4,63; OR_{adj}=2,15; CI 95 %: 1,02–4,50 соответственно). В группе некурящих пациентов взаимосвязи риска формирования онкопатологий легкого с полиморфизмом гена *XPB* 2251 T>G не выявлено.

Связь риска развития РЛ и вариантов гена *APEX1* 444 T>G была обнаружена у шахтеров в доминантной модели наследования (OR_{adj}=1,71; CI 95 %: 1,04–2,81; P_{adj}=0,033). Отдельно в группах курящих и некурящих работников, больных РЛ, не было выявлено взаимосвязи риска формирования онкопатологий легкого с полиморфизмом гена *APEX1* 444 T>G.

Связь полиморфного локуса *ADPRT1* 2285 T>C с риском развития РЛ в группе работников угольных шахт реализовалась в рецессивной модели наследования (OR_{adj}=3,00; CI 95 %: 1,08–8,33; P_{adj}=0,032), в когорте курящих шахтеров с риском формирования онкопатологий легкого выявлена ассоциация генотипа гена *ADPRT1* 2285 CC (OR_{adj}=3,01; CI 95 %: 1,07–8,50). В группе некурящих пациентов взаимосвязи риска формирования онкопатологий легкого с полиморфизмом гена *ADPRT1* 2285 T>C не обнаружено.

С помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) была найдена наиболее оптимальная 3-х локусная модель

Таблица 4. Анализ межгенных взаимодействий при формировании РЛ у шахтеров

Table 4. Analysis of intergenic interactions in the development of lung cancer in miners

Сочетания полиморфных локусов модели	Tr.Bal.Acc.	Test. Bal.Acc.	Sign Test (P)	Se	Sp	CVC	Pre.
<i>hOGG1</i> (rs1052133) <i>NBS1</i> (rs1805794) <i>XPB</i> (rs13181)	0,632	0,539	<0,0001	0,822	0,433	7/10	0,556

Tr. Bal.Acc. – Training balanced accuracy; Test.Bal.Acc. – Testing balanced accuracy; Sign Test (P) – Significant test (P); Se. – Sensitivity; Sp. – Specificity; CVC – Cross-validation consistency; Pre. – Precision Significant test (P)

межгенных взаимодействий, которая характеризовалась высокой точностью, минимальной ошибкой предсказания и максимальной статистической оценкой воспроизводимости (табл. 4).

Кластерный анализ показал тесное взаимодействие и синергизм эффектов между локусами *hOGG1* 977 C>G и *NBS1* 1535 C>G, между локусами *XPB* 2251 T>G и *APEX1* 444 T>G наблюдалось дублирование эффектов (рис. 1).

Наибольший вклад в представленной модели в развитие заболевания определен для локуса *APEX1* (rs1130409 T>G) (H=1,49 %) и *XPB* (rs13181 T>G) (H=1,47 %).

Обсуждение

Развитию онкологических заболеваний легкого способствует множество факторов, к их числу относятся и факторы внешней среды, канцерогенный потенциал которых во многом зависит от эффективности белков, участвующих в репарации ДНК.

Известно, что распределение вариантов генов и их ассоциации с заболеваниями являются этноспецифичными. Большинство исследований, изучающих роль полиморфизма генов репарации ДНК в формировании риска рака легкого у людей, профессионально контактирующих с промышленными канцерогенами, были проведены в странах Азии. Это

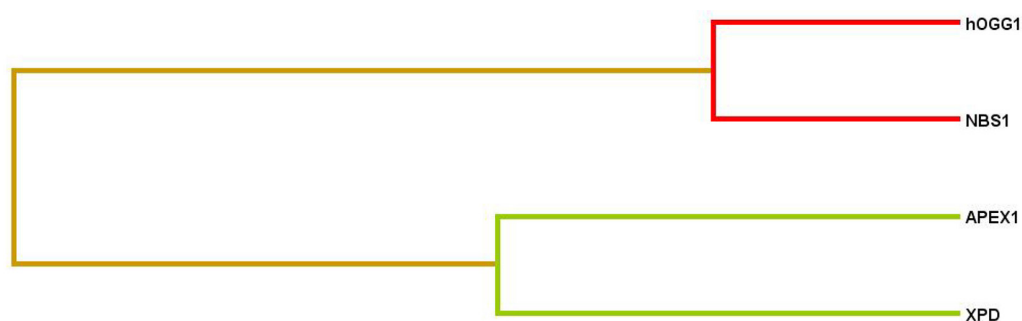


Рис. 1. Дендрограмма межгенных взаимодействий при формировании рака легкого у шахтеров. Короткие линии указывают на сильное взаимодействие генных локусов; длинные – на слабую связь; зеленый цвет указывает на дублирование эффектов между локусами; коричневый цвет – на независимость эффектов отдельных локусов, красный – синергизм эффектов между локусами

Fig. 1. Cluster analysis of the gene-gene interactions in the development of lung cancer in miners. The short lines denote strong interaction between gene loci; the long lines indicate weak interaction; the green color denotes duplication of effects between loci, brown – independent effects of indicated allelic variants, red – synergy of effects between loci

важно учитывать при проведении сравнений и делать поправку на данный конфаундер. С другой стороны, этот аспект может отражать новизну проведенного исследования: впервые получены результаты, характеризующие данные ассоциации у европеоидов-шахтеров.

Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза является одним из важных ферментов, участвующих в репарации ДНК. Полиморфизм гена *APEX1* (rs1130409 T>G) приводит к замене Asp на Glu в 148 кодоне, что, в свою очередь, снижает способность белка корректно взаимодействовать с другими ферментами и ухудшает процесс репарации ДНК в целом (Nadi et al., 2000). Обнаруженная в ходе проведенного анализа статистически значимая ассоциация полиморфизма гена *APEX1* с увеличением риска развития онкологических заболеваний легкого согласуется с результатами работ других исследователей (AlMutairi et al., 2015). В частности, вариантный аллель гена *APEX1* статистически значимо связан с высоким риском рака легкого у рабочих Китая, контактировавших с высокими уровнями ПАУ (Li et al., 2015). В исследовании Chen et al. (2013) прямой взаимосвязи полиморфизма *APEX1* (rs1130409 T>G) с риском развития РЛ не выявлено, но было сделано предположение об усилении влияния курения на риск развития рака легкого у носителей минорного аллеля данного гена.

Одним из важнейших компонентов системы эксцизионной репарации оснований является ген *ADPRT1*, необходимый для поддержания целостности генома и взаимодействия с различными белками, входящими во множественные пути восстановления ДНК. Результаты молекулярно-генетических исследований, отражающих связь полиморфизма гена *ADPRT1* 2285 T>C с увеличением риска развития РЛ, достаточно противоречивы. Так, не было выявлено связи полиморфизма гена *ADPRT1* 2285 T>C с увеличением

риска развития РЛ в группах латиноамериканских и афроамериканских жителей США (Chang et al., 2009). В то же время в исследованиях, проведенных среди жителей Китая, обнаружена ассоциация минорного аллеля гена *ADPRT1* с увеличением риска развития онкозаболеваний легкого (Qin et al., 2014; Wang et al., 2021), что согласуется и с результатами нашей работы.

Другим важным участником репарации ДНК является ген *XPB*, участвующий в эксцизионной репарации оснований. В ходе проведенного анализа была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом гена *XPB* (rs13181 T>G) и увеличением риска развития РЛ у работников угледобывающих предприятий. Установлено, что вариантный аллель гена *XPB* связан со снижением эффективности репарации ДНК (Singh et al., 2015), что согласуется с рядом работ. Так, была обнаружена ассоциация данного полиморфизма с увеличением риска развития рака легкого среди курящих и некурящих жителей Европы и Азии (Zienolddiny et al., 2006; Feng et al., 2012; Sarlinova et al., 2015; Wang et al., 2017; Wu et al., 2014; Tan et al., 2017). Продукт гена *XPB* участвует в процессах репарации, удаляющих все возможные повреждения ДНК, в том числе и образующиеся под воздействием ПАУ, что обуславливает тесную взаимосвязь и дублирование эффектов между локусами *APEX1* (rs1130409 T>G) и *XPB* (rs13181 T>G), обнаруженные в результате проведения кластерного анализа.

Одним из важных путей репарации ДНК является путь репарации двойных разрывов нитей ДНК, к числу ключевых ферментов которого принадлежит продукт гена *NBS 1*, участвующий в обнаружении двуцепочечных разрывов ДНК, передачи сигналов и репарации путем гомологичной рекомбинации, поддержании теломер. Трансверсия С на G,

приводящая к замене глутаминовой кислоты на глутамин (Glu185Gln, rs1805794) широко изучалась в контексте ее связи с риском развития онкологических заболеваний легкого, но результаты этих работ достаточно противоречивы. В результате проведенного нами анализа не было выявлено ассоциаций вариантов гена *NBS 1* 535 C>G с увеличением риска развития РЛ у шахтеров. У жителей Китая была обнаружена взаимосвязь частоты встречаемости минорного аллеля гена *NBS 1* и повышения риска развития рака легких (Lan et al., 2005), но у жителей Тайваня столь явной закономерности не наблюдалось, ассоциация генотипа *NBS 1* G553G с увеличением риска развития онкологических заболеваний легких была обнаружена только в группе курящих мужчин (Chuang et al., 2017). В группе европеоидов подобной взаимосвязи с риском развития немелкоклеточной карциномы легких выявлено не было (Zienolddiny et al., 2006).

Ген *hOGG1* кодирует ключевой фермент эксцизионной репарации оснований, бифункциональную ДНК-гликозилазу. Установлено, что белок OGG1-Cys326 более чувствителен к окислению, чем OGG1-Ser326 вариант, что связано с уменьшенной активностью фермента в условиях окислительного стресса (Simonelli et al., 2013). Метаанализ данных показал, что у обладателей вариантных аллелей 326Cys выше заболеваемость РЛ, но показатели существенно отличаются между курящими и некурящими, в зависимости от гистологического типа опухоли, этноса и размера выборки (Duan et al., 2012). Результаты проведенного нами исследования не показали связи полиморфизма гена *hOGG1* 977 C>G с увеличением риска развития РЛ, что согласуется с данными, полученными при обследовании рабочих в Словакии, подвергающихся воздействию хрома, а также результатами другого метаанализа (Sarlinova et al., 2015; Geng et al., 2014).

Результаты проведенной работы частично согласуются с данными, полученными ранее при обследовании пациентов, проживающих на территории Кемеровской области. В отличие от лиц, профессионально связанных с процессами добычи угля, у жителей угледобывающих территорий была обнаружена взаимосвязь увеличения риска развития онкологических заболеваний легкого только с полиморфизмом гена *XPB* (rs13181 T>G).

Кроме того, проведенный с помощью метода MDR анализ показал иную модель межгенных взаимодействий при формировании РЛ у пациентов, не связанных с профессиональной деятельностью по добыче угля, чем у больных шахтеров. Так, у жителей Кемеровской области модель включала в себя локусы *XRCC 1* (rs25487), *NBS 1* (rs1805794), *hOGG1* (rs1052133) и *XPB* (rs17655), в то время как у шахтеров, больных РЛ, она включала локусы *hOGG1* (rs1052133), *XPB* (rs13181) и *NBS 1* (rs1805794). Возможно, эти различия связаны с отличающимся количественным и качественным составом загрязняющих агентов, воздействующих на работников угольных шахт и жителей угледобывающей территории (Minina et al., 2019).

Заключение

Полученные в ходе проведенной работы результаты указывают на связь между комбинациями полиморфных вариантов в изученных генах и риском развития рака легкого у пациентов, работавших на угледобывающих предприятиях. Развитие болезни определяется взаимодействием генов, осуществляющих репарацию повреждений ДНК (*APEX1*, *ADPRT1* и *XPB*), причем эффекты их взаимодействия реализуются на фоне действия средовых факторов – комплексного воздействия производственной среды и курения.

Список литературы / References

- AlMutairi F., Pathan A. A., Alanazi M., Shalaby M., Alabdulkarim H. A., Alamri A., Al Naeem A., Elrobh M., Shaik J.P., Khan W., Khan Z., Parine N.R. (2015) Association of DNA repair gene APE 1 Asp148Glu polymorphism with breast cancer risk. *Disease Markers*, 2015: 869512
- Bastos H.N., Antao M.R., Silva S.N., Azevedo A.P., Manita I., Teixeira V., Pina J.E., Gil O.M., Ferreira T.C., Limbert E., Rueff J., Gaspar J.F. (2009) Association of polymorphisms in genes of the homologous recombination DNA repair pathway and thyroid cancer risk. *Thyroid*, 19(10): 1067–1075
- Bossé Y., Amos C.I. (2018) A decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 27(4): 363–379
- Chang J.S., Wrensch M.R., Hansen H.M., Sison J.D., Aldrich M.C., Quesenberry C.P. Jr., Seldin M.F., Kelsey K.T., Wiencke J.K. (2009) Base excision repair genes and risk of lung cancer among San Francisco Bay Area Latinos and African-Americans. *Carcinogenesis*, 30(1): 78–87
- Chen W.C., Tsai C.W., Hsia T.C., Chang W.S., Lin L.Y., Liang S.J., Tu C.Y., Cheng W.E., Chen H.J., Wang S.M., Bau D.T. (2013) The contribution of DNA apurinic/aprimidinic endonuclease genotype and smoking habit to Taiwan lung cancer risk. *Anticancer Research*, 33(6): 2775–2778
- Chuang C.L., Wang C.H., Hsu C.H., Hsiao C.L., Chen G.L., Yen S.T., Li H.T., Chang W.S., Tsai C.W., Wang S.C., Bau D.T. (2017) Contribution of double-strand break repair gene Nijmegen breakage syndrome 1 genotypes, gender difference and smoking status to Taiwanese lung cancer. *Anticancer Research*, 37(5): 2417–2423
- Cortes-Ramirez J., Naish S., Sly P.D., Jagals P. (2018) Mortality and morbidity in populations in the vicinity of coal mining: a systematic review. *BMC Public Health*, 18(1): 721
- de Souza M.R., Rohr P., Kahl V.F. S., Kvitko K., Cappetta M., Lopes W.M., Simon D., da Silva J. (2020) The influence of polymorphisms of xenobiotic-metabolizing and DNA repair genes in DNA damage, telomere length and global DNA methylation evaluated in open-cast coal mining workers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 189: 109975
- Duan W.X., Hua R.X., Yi W., Shen L.J., Jin Z.X., Zhao Y.H., Yi D.H., Chen W.S., Yu S.Q. (2012) The association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis of 27 studies. *PLoS One*, 7(4): e35970
- Feng Z., Ni Y., Dong W., Shen H., Du J. (2012) Association of ERCC 2/XPD polymorphisms and interaction with tobacco smoking in lung cancer susceptibility: a systemic review and meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 39(1): 57–69
- Geng P., Yao J., Zhu Y. (2014) hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 41(4): 2299–2306
- GLOBCAN (2012) <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp> (GLOBCAN 2012, IARC, Section of Cancer Information) Accessed 8 Aug 2017
- Hadi M.Z., Coleman M.A., Fidelis K., Mohrenweiser H.W., Wilson D.M. (2000) Functional characterization of ApeI variants identified in the human population. *Nucleic Acids Research*, 28(20): 3871–3879
- Lan Q., Shen M., Berndt S.I., Bonner M.R., He X., Yeager M., Welch R., Keohavong P., Donahue M., Hainaut P., Chanock S. (2005) Smoky coal exposure, NBS 1 polymorphisms, p53 protein accumulation, and lung cancer risk in Xuan Wei, China. *Lung Cancer*, 49(3): 317–323

León-Mejía G., Quintana Sosa M., Rohr P., Kvitko K., Henriques J. A. P., da Silva J. (2016) Occupational exposure to coal, genotoxicity, and cancer risk. *Environmental health risk – Hazardous factors to living species*. Larramendy M. L., Soloneski S. (eds.) InTech, p. 191–209

Li X., Wei J., Xu P., Yin X., Hu D., Zhang X., Liu L., Zhang K., Zhou C., Wang T., Zhang X., He M., Wu T., Yang M., Guo H. (2015) The interaction of APEX1 variant with polycyclic aromatic hydrocarbons on increasing chromosome damage and lung cancer risk among male Chinese. *Molecular Carcinogenesis*, 54(S 1): E 103–E 111

Minina V.I., Kulemin Iu. E., Tolotchko T.A., Meier A.V., Savtchenko I.A., Volobaev V.P., Gafarov N.I., Semenikhina M.V. (2015) Genotoxic effects of occupational environment in Kuzbass miners. *Meditsina Truda I Promyshlennaya Ekologiya*, 5: 4–8 (in Russian)

Minina V.I., Bakanova M.L., Soboleva O.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Savchenko Y.A., Sinitzky M.Y., Voronina E.N., Titov V.A., Glushkov A.N. (2019) Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region. *European Journal of Cancer Prevention*, 28(6): 522–528

Minina V.I., Savchenko Y.A., Bakanova M.L., Ryzhkova A.V., Sokolova A.O., Meyer A.V., Tolochko T.A., Voronina E.N., Druzhinin V.G., Glushkov A.N. (2020) Chromosomal instability and genetic polymorphism in miners and workers of coal thermal power plants. *Russian Journal of Genetics*, 56(4): 470–480

Moore J.H., Gilbert J.C., Tsai C.T., Chiang F.T., Holden T., Barney N., White B.C. (2006) A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *Journal of Theoretical Biology*, 241(2): 252–261

Ponciano-Rodríguez G., Gaso M.I., Armienta M. A., Trueta C., Morales I., Alfaro R., Segovia N. (2021) Indoor radon exposure and excess of lung cancer mortality: the case of Mexico—an ecological study. *Environmental Geochemistry and Health*, 43(1): 221–234

Qin Q., Lu J., Zhu H., Xu L., Cheng H., Zhan L., Yang X., Zhang C., Sun X. (2014) PARP-1 Val762Ala polymorphism and risk of cancer: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *PLoS One*, 9(5): e98022

Sarlinova M., Majerova L., Matakova T., Musak L., Slovakova P., Skereňová M., Kavcová E., Halašová E. (2015) Polymorphisms of DNA repair genes and lung cancer in chromium exposure. *Advances in experimental medicine and biology (book series). Vol 833. Lung cancer and autoimmune disorders*. Pokorski M. (ed.) Springer, Cham, p. 1–8

Simonelli V., Camerini S., Mazzei F., Van Loon B., Allione A., D’Errico M., Barone F., Minoprio A., Ricceri F., Guarrera S., Russo A., Dalhus B., Crescenzi M., Hübscher U., Bjørås M., Matullo G., Dogliotti E. (2013) Genotype-phenotype analysis of S 326C OGG1 polymorphism: a risk factor for oxidative pathologies. *Free Radical Biology & Medicine*, 63: 401–409

Singh A., Compe E., Le May N., Egly J.M. (2015) TFIIH subunit alterations causing xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy specifically disturb several steps during transcription. *American Journal of Human Genetics*, 96(2): 194–207

Sinitzky M.Y., Minina V.I., Gafarov N.I., Asanov M.A., Larionov A.V., Ponasenko A.V., Volobaev V.P., Druzhinin V.G. (2016) Assessment of DNA damage in underground coal miners using the cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*, 31(6): 669–675

Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3): 209–249

Taeger D., Pesch B., Kendzia B., Behrens T., Jöckel K. H., Dahmann D., Siemiatycki J., Kromhout H., Vermeulen R., Peters S., Olsson A., Brüske I., Wichmann H. E., Stücker I., Guida F., Tardón A., Merletti F., Mirabelli D., Richiardi L., Pohlabein H., Ahrens W., Landi M. T., Caporaso N., Pesatori A. C., Mukeriya A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Gustavsson P., Field J., Marcus M. W., Fabianova E., 't Mannetje A., Pearce N., Rudnai P., Bencko V., Janout V., Dumitru R. S., Foretova L., Forastiere F., McLaughlin J., Paul Demers P. D., Bueno-de-Mesquita B., Schüz J., Straif K., Brüning T. (2015) Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 41(5): 467–477

Tan L. M., Qiu C. F., Zhu T., Jin Y. X., Li X., Yin J. Y., Zhang W., Zhou H. H., Liu Z. Q. (2017) Genetic polymorphisms and platinum-based chemotherapy treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer: a genetic epidemiology study based meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1): 5593

Wang J., Liu Q., Yuan S., Xie W., Liu Y., Xiang Y., Wu N., Wu L., Ma X., Cai T., Zhang Y., Sun Z., Li Y. (2017) Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate–gene association studies. *Scientific Reports*, 7(1): 8371

Wang L., Zhu M., Wang Y., Fan J., Sun Q., Ji M., Fan X., Xie J., Dai J., Jin G., Hu Z., Ma H., Shen H. (2020) Cross-cancer pleiotropic analysis reveals novel susceptibility loci for lung cancer. *Frontiers in Oncology*, 9: 1492

Wang Y., Xia X. B., Tang H. Z., Cai J. R., Shi X. K., Ji H. X., Yan X. N., Xu T. (2021) Association of T2285C polymorphism in PARP1 gene coding region with its expression, activity and NSCLC risk along with prognosis. *Mutagenesis*, 36(4): 281–293

Wu K. G., He X. F., Li Y. H., Xie W. B., Huang X. (2014) Association between the XPD/ERCC 2 Lys751Gln polymorphism and risk of cancer: evidence from 224 case-control studies. *Tumour Biology*, 35(11): 11243–11259

Yang X., Man J., Chen H., Zhang T., Yin X., He Q., Lu M. (2021) Temporal trends of the lung cancer mortality attributable to smoking from 1990 to 2017: A global, regional and national analysis. *Lung Cancer*, 152: 49–57

Zienolddiny S., Campa D., Lind H., Ryberg D., Skaug V., Stangeland L., Phillips D. H., Canzian F., Haugen A. (2006) Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 27(3): 560–567