

**РОЛЬ ГЕПАТИТ С ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
В РЕАЛІЗАЦІЇ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ
ПОЛІМОРФІЗMU ГЕНА XRCC1 НА РОЗВИТОК
ХРОНІЧНИХ НЕПУХЛИНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
В ГРУПІ ОСІБ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК
ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ**

А. А. Чумак, І. В. Абраменко, Н. І. Білоус, О. В. Костін,
О. Я. Плескач, В. М. Полянська, Л. Ф. Гречана

ДУ “Національний Науковий центр радіаційної медицини НАМН України”,
м. Київ

Ключові слова: гени білків репарації ДНК, XRCC1, іонізуюче випромінювання, хронічні гепатити, соматичні захворювання, реконвалесценти гострої променевої хвороби, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Поліморфізм генів, зокрема генів білків репарації ДНК, є однією зі складових генетичної схильності до розвитку низки онкологічних та соматичних захворювань людини [1-3]. При обстеженні постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи ми виявили модифікуючий вплив поліморфізму Arg399Gln гена XRCC1 на ризик розвитку деяких соматичних захворювань [4, 5]. Відомо, що реалізація генетичної схильності завичай потребує дії додаткових факторів екзо- та ендогенного характеру. У розвитку віддалених наслідків Чорнобильської аварії, крім дозових навантажень, істотну роль відіграють інші фактори, зокрема перsistуючі інфекції вірусного та бактеріального походження. Наши попередні дослідження показали високий рівень розповсюдження інфекції вірусом гепатиту С (HCV-інфекції) серед реконвалесцентів гострої променевої хвороби (ГПХ; 27,2%) та учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС (22,6%) порівняно з донорами крові Київської міської станції переливання крові (3,45%), а також її асоціацію з наявністю у пацієнтів хронічних гепатитів, гастритів, тиреоїдітів та вузлового зобу, гострого інфаркта міокарда в анамнезі, лімфаденопатії, тромбоцитопенії [6]. Не менш високим серед постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи є рівень інфікування й іншими перsistуючими інфекціями, враховуючи наявність проявів дисфункції імунної системи у цієї категорії населення. Це зумовлює інтерес до

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИННИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16

визначення зв'язку між генним поліморфізмом, перsistуючими вірусними інфекціями та соматичною патологією постраждалих.

Мета роботи — аналіз вірогідного впливу перsistуючої HCV-інфекції на розвиток соматичних захворювань у носіїв окремих поліморфізмів гена *XRCC1*.

Матеріали і методи дослідження. Поліморфізм Arg399Gln гена *XRCC1* був визначений методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією продуктів реакції у 94 опромінених осіб без онкологічної патології, серед яких 76 (80,9%) були учасниками ЛНА на ЧАЕС та 18 (19,1%) — реконвалесцентами ГПХ. Визначення антитіл проти вірусу гепатиту С та *Helicobacter pylori* у сироватці крові пацієнтів були проведені методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів “Діапроф” (Україна), “Вектор-Бест” (Новосибірськ, РФ), “Sanofi Paster” (Франція). Дані оброблені методами варіаційної статистики у програмі SPSS13.0 (США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Вірогідних розбіжностей між розподілом генотипів Arg399Gln гена *XRCC1* в окремих категоріях опромінених осіб не визначено (табл. 1).

Доза опромінення була відома у 47 учасників ЛНА. Вона коливалась у межах від 0,10 до 95 сЗв (25,25±3,90 сЗв). Серед реконвалесцентів ГПХ, обстежених за даним поліморфізмом, 6 перенесли ГПХ I ступеня, 7 — II і 5 — III ступеня. Отримана доза варіювала від 100 до 570 сЗв (206,11±29,73 сЗв).

Опромінені особи, носії різних генотипів Arg399Gln гена *XRCC1*, не розрізнялися за величиною отриманої дози зовнішнього опромінення (рис. 1, 2).

В таблиці 2 представлений аналіз соматичної патології у носіїв окремих поліморфних варіантів Arg399Gln гена *XRCC1*.

Не виявлено жодного з пацієнтів основної групи без наявності хоча б одного хронічного захворювання. Найчастіше зустрічались артеріальна гіпертензія, легенева патологія (хронічні бронхіти, хронічні

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів Arg399Gln гена *XRCC1* серед обстежених осіб

Обстежені хворі	Кількість хворих (%)				Вірогідність
	всього	Arg399Arg	Arg399Gln	Gln399Gln	
Учасники ЛНА	76 (100)	30 (39,5)	36 (47,4)	10 (13,2)	0,190
Реконвалесценти ГПХ	18 (100)	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)	

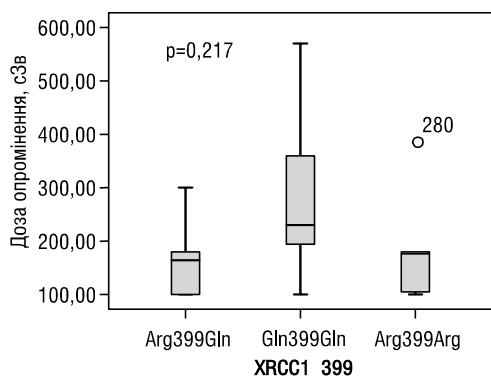


Рис. 1. Доза зовнішнього опромінення, отримана реконвалесцентами ГПХ, носіями різних поліморфних варіантів Arg399Gln гена *XRCC1*

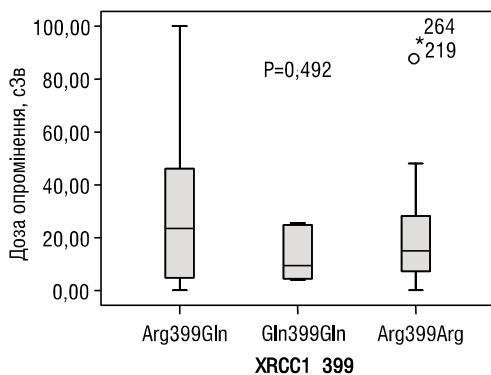


Рис. 2. Доза зовнішнього опромінення, отримана учасниками ЛНА, носіями різних поліморфних варіантів Arg399Gln гена *XRCC1*

хоча б однієї поліморфної алелі: OR = 2,556 (95% довірчий інтервал 1,097–5,956, p=0,028).

Діагноз хронічного гепатиту був встановлений у 10 з 15 (66,7%) гомозигот поліморфної алелі гена *XRCC1* порівняно з 18 із 79 осіб (22,8%), які були носіями інших генотипів гена (p=0,001). Відповідно,

обструктивні захворювання легень), патологія шлунко-кишкового тракту (хронічні гастрити, гепатити, пептична виразка), захворювання щитоподібної залози (змішаний та вузловий зоб, тиреоїдити).

Розподіл основних нозологічних форм суттєво не розрізняється залежно від носійства поліморфних варіантів Arg399Gln гена *XRCC1*, за винятком збільшенням частоти хронічних гастритів, хронічних гепатитів, а також хронічних непухлинних захворювань щитоподібної залози у гомозигот Gln399Gln. Так, хронічні гастрити були виявлені у всіх 15 гомозигот поліморфної алелі гена *XRCC1* порівняно з 35 із 79 осіб (44,3%), які були носіями інших генотипів гена (p=0,001, табл. 2). Ризик розвитку хронічних гастритів у гомозигот Gln399Gln був підвищений: OR = 1,429 (95% довірчий інтервал 1,192–1,713, p=0,001). Крім того, ризик розвитку хронічного гастро-ту був підвищений у носіїв

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИННИ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16

Таблиця 2. Соматична патологія у пацієнтів основної групи, носіїв окремих поліморфних варіантів Arg399Gln гена XRCC1

Нозологічні форми	всього	Кількість хворих			р	
		з поліморфізмами гена XRCC1				
		Arg399Arg	Arg399Gln	Gln399Gln		
Артеріальна гіпертензія:	ε	68	28	30	10	0,803
	немає	22	10	8	4	
Цукровий діабет II типу:	ε	22	6	12	4	0,382
	немає	71	31	29	11	
Хронічні гастрити:	ε	50	15	20	15	0,001
	немає	44	23	21	0	
Хронічні коліти:	ε	11	4	4	3	0,549
	немає	83	34	37	12	
Хронічні гепатити:	ε	28	10	8	10	0,002
	немає	66	28	33	5	
Пептична виразка:	ε	19	4	10	5	0,119
	немає	75	34	31	10	
Хронічні панкреатити:	ε	23	7	12	4	0,521
	немає	71	31	29	11	
Хронічні холецистити:	ε	46	19	20	7	0,976
	немає	48	19	21	8	
Бронхіальна астма:	ε	10	6	3	1	0,410
	немає	84	32	38	14	
Хронічні бронхіти:	ε	26	8	13	5	0,495
	немає	68	30	28	10	
Хронічні обструктивні захворювання легень;	ε	16	9	5	2	0,365
	немає	78	29	36	13	
Патологія щитоподібної залози	ε	34	11	14	9	0,099
	немає	60	27	27	6	

ризик розвитку хронічних гастритів у гомозигот за поліморфною алеллю становив: OR = 6,778 (95% довірчий інтервал 2,051–22,398).

Стосовно наявності тиреоїдітів та змішаного і вузлового зобу, то ці захворювання були діагностовані у 9 з 15 (60%) гомозигот поліморфної

алелі гена *XRCC1* порівняно з 25 із 79 осіб (31,6%), які були носіями інших генотипів гена ($p=0,036$), ризик розвитку хронічних непухлинних захворювань щитоподібної залози становив: OR = 3,240 (95% довірчий інтервал 1,040–10,096).

Серед можливих чинників, які можуть додатково впливати на розвиток вищезазначених соматичних захворювань, ми проаналізували вірогідний вплив персистуючої вірусної інфекції, зокрема вірусом гепатиту С.

Вплив поліморфізму Gln399Gln гена *XRCC1* на розвиток хронічних гепатитів, гастритів та хронічних захворювань щитоподібної залози проявляється тільки у носіїв вірусів гепатиту С (табл. 3, 4). Стосовно розвитку хронічних гастритів, ми проаналізували також вплив інфікованості *Helicobacter pylori* (ознаки існуючої або перенесеної інфекції визначались за наявністю антитіл проти *Helicobacter pylori* у сироватці крові пацієнтів). Такі відомості були доступними для 31 пацієнта. Серед носіїв поліморфної алелі гена *XRCC1* частота наявності хронічних гастритів не залежала від інфікованості *Helicobacter pylori* (табл. 4).

Таким чином, негативний вплив поліморфізму Arg399Gln гена *XRCC1* реалізувався на тлі дії додаткових чинників, а саме: наявності у пацієнтів ознак інфікування вірусом гепатиту С.

Наши дані стосовно підвищення ризику розвитку хронічних гепатитів і гастритів залежно від генотипів Arg399Gln гена *XRCC1* спів-

Таблиця 3. Наявність клінічних ознак хронічного гепатиту у гомозигот за поліморфною алеллю гена *XRCC1* залежно від інфікованості вірусом гепатиту С

Інфікованість вірусом гепатиту С	Наявність/відсутність захворювання	Поліморфізми гена <i>XRCC1</i>		Вірогідність
		Gln399Gln	Arg399Arg + Arg399Gln	
<i>Хронічний гепатит</i>				
Неінфіковані	є	1	7	0,651
	немає	2	25	
Інфіковані	є	6	4	0,025
	немає	0	5	
<i>Хронічні захворювання щитоподібної залози</i>				
Неінфіковані	є	1	12	0,886
	немає	2	20	
Інфіковані	є	5	3	0,057
	немає	1	6	

Таблиця 4. Наявність хронічних гастритів у гомозигот за поліморфною алеллю гена *XRCC1* залежно від інфікованості вірусом гепатиту С

Наявність перsistуючих інфекцій	Хронічні гастрити	Поліморфізм гена <i>XRCC1</i>		Вірогідність
		Arg399Arg	Gln399Gln + Arg399Gln	
<i>Інфікованість вірусом гепатиту С</i>				
Неінфіковані	є	8	13	0,886
	немає	5	9	
Інфіковані	є	1	10	0,011
	немає	3	1	
<i>Інфікованість Helicobacter pylori</i>				
Неінфіковані	є	5	9	0,938
	немає	1	2	
Інфіковані	є	1	10	0,031
	немає	2	1	

падають з результатами, отриманими іншими дослідниками [7–10]. Так, асоціація носійства поліморфної алелі *XRCC1* гена з хронічним атрофічним гастритом була виявлена у великому кооперативному дослідженні, проведенню Європейською групою по вивченю зв'язку раку з харчуванням [7]. Переважання *XRCC1* Gln399Gln серед хворих з хронічними гепатитами та розвитком гепатоцеллюлярної карциноми в подальшому спостерігалось, за даними Kiran et al. [9], Chen et al. [8], за умов інфікування вірусами гепатитів В та С. Дослідники вважають, що механізмами впливу поліморфізму гена *XRCC1* на розвиток патології печінки може бути ефективність видалення аддуктів ДНК, модифікація балансу про- і антиапоптотичних стимулів за умов інфікування вірусом гепатиту В. Серед хворих, яким проводилася трансплантація печінки, за даними французьких дослідників, факторами ризику розвитку в подальшому карциноми печінки були носійство поліморфної алелі гена *XRCC1* ($p=0,027$), чоловіча стать хворого ($p=0,037$), хронічна інфекція вірусом гепатиту В ($p=0,018$) та С ($p=0,001$) [11].

Відомо, що хронічна інфекція вірусом гепатиту С супроводжується не тільки ураженням печінки, але й інших органів та систем організму, зокрема розвитком ендокринної дисфункції у вигляді хронічних захворювань щитоподібної залози та діабету II типу, що пов'язують розвитком імунної відповіді на вірус за Т-хелперним типом із секрецією відповідних цитокінів, переважно гамма-інтерферону [12]. Серед обстежених нами по-

страждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи хронічні захворювання щитоподібної залози також частіше зустрічалися у гомозигот за поліморфною алеллю гена *XRCC1* за умов інфікування вірусом гепатиту С.

Таким чином, виявлено нами асоціація залежності фенотипових проявів поліморфізму гена *XRCC1* від наявності у пацієнтів ознак хронічної інфекції вірусом гепатиту С надає актуальності питанням оптимізації профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на зменшення ризику інфікування вірусом гепатиту С і зниження впливу цієї інфекції на розвиток негативних віддалених наслідків опромінення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Vodicka, P.* Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects [Text] / P. Vodicka, R. Stetina, V. Polakova, [et al.] // Carcinogenesis. — 2007. — Vol. 28, No 3. — P. 657–664.
2. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review [Text] / R. J. Hung, J. Hall, P. Brennan, P. Boffetta // Am. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 162, No 10. — P. 925–942.
3. Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists [Text] / M. G. Andreassi, I. Foffe, S. Manfredi, [et al.] // Mutat. Res. — 2009. — Vol. 666, No 1–2. — P. 57–63.
4. Значення поліморфізмів генів, що кодують білки репарації, у розвитку неонкологічної патології у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] / А. А. Чумак, І. В. Абраменко, А. В. Костін [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: 36. наукових праць — К.: ДІА, 2010. — Вип. 15. — С. 229–235.
5. The significance of DNA repair genes' polymorphisms on development of non-cancer pathology in Chornobyl nuclear power plant accident sufferers and convalescents of acute radiation syndrome [Text] / A. A. Chumak, I. V. Abramenko, A.V. Kostin, [et al.] // J. Low. Rad. — 2011. — in press
6. Persistent infections and their relationship with selected oncologic and non-tumor pathologies [Text] / A. A. Chumak, I. V. Abramenko, N. I. Bilous [et al.] // J. Immunotoxicol. — 2010. — Vol. 7, No 4. — P. 279–288.
7. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study [Text] / G. Capella, G. Pera, N. Sala [et al.] // Int. J. Epidemiol. — 2008. — Vol. 6, No 37. — P. 1316–1325.
8. Chen, C.C. Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [Text] / C. C. Chen, S.Y. Yang, C.J. Liu [et al.] // Int. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 34, No 6. — P. 1310–1318.
9. Polymorphism of DNA repair gene XRCC1 and hepatitis-related hepatocellular carcinoma risk in Indian population [Text] / M. Kiran, R. Saxena, Y. K. Chawla, J. Kaur // Mol. Cell Biochem. — 2009. — Vol. 327, No 1–2. — P. 7–13.
10. Kirk, G. D. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen-metabolizing and DNA repair enzymes in a population with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity / G. D. Kirk, P. C. Turner, Y. Gong, [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, No 2. — P. 373–379.
11. DNA-repair and carcinogen-metabolising enzymes genetic polymorphisms as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in Caucasian liver-transplanted patients [Text] / P. Borentain, V. Gerolami, P. Ananian [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2007. — Vol. 43, N17. — C. 2479–2486.

12. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection [Text] / A. Antonelli, C. Ferri, S. M. Ferrari [et al.] // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 5, No 1. — P. 26–34.

**РОЛЬ ГЕПАТИТ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕАЛИЗАЦИИ
НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА XRCC1
НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ГРУППЕ ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ
ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ**

A. A. Чумак, I. V. Абраменко, N. I. Белоус, A. V. Костин, O. Я. Плескач,
V. M. Полянская, L. Ф. Гречана

ГУ "Національний Науковий центр раціонаціонної медицини НАМН України", г. Київ

Цель работы — проанализировать возможное влияние инфицированности вирусом гепатита С на развитие соматической патологии у носителей отдельных полиморфизмов Arg399Gln гена XRCC1. Обследовано 94 пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Полиморфизм Arg399Gln гена XRCC1 исследовали методом полимеразной цепной реакции с рестрикцией продуктов реакции. Выявлено увеличение частоты хронических гастритов ($p=0,001$), хронических гепатитов ($p=0,001$) и неопухолевых заболеваний щитовидной железы ($p=0,036$) у гомозигот Gln399Gln. Влияние полиморфизма отмечено только у инфицированных вирусом гепатита С, тогда как в отсутствие признаков инфекции различия в частоте соматической патологии у носителей отдельных генотипов были недостоверными. Сделан вывод о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на элиминацию вируса.

Ключевые слова: гены белков reparacji ДНК, XRCC1, ионизирующее излучение, хронические гепатиты, соматические заболевания, реконвалесценцы острой лучевой болезни, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

**THE ROLE OF HEPATITIS C VIRAL INFECTION IN REALIZATION
OF NEGATIVE INFLUENCE OF XRCC1 GENE POLYMORPHISM
ON DEVELOPMENT OF CHRONIC NON-CANCER DISEASES
IN CHORNOBYL CATASTROPHE SUFFERERS**

A. A. Chumak, I. V. Abramenko, N. I. Bilous, A. V. Kostin, O. Ya. Pleskach,
V. M. Polianska, L. M. Grechana

SI "National Research Center for Radiation Medicine,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

The aim of paper — to analyze a possible influence of viral hepatitis C (HCV) infection on development of somatic diseases in carriers of Arg399Gln XRCC1 gene's polymorphisms. Ninety four sufferers of Chornobyl NPP accident were observed. Arg399Gln XRCC1 gene's polymorphisms were studied by polymerase chain reaction with restriction of products. The increased frequency of chronic gastritis ($p=0.001$), chronic hepatitis ($p=0.001$) and non-cancer thyroid diseases ($p=0.036$) was revealed in carriers of Gln399Gln homozygous genotype. The influence of polymorphism was found only in HCV-infected persons, while the differences in distribution of somatic diseases in non-infected carriers of different genotypes were insignificant. It was concluded that preventive and curative measures for HCV elimination are needed.

Key words: DNA repair genes, XRCC1, ionizing radiation, chronic hepatitis, somatic diseases, acute radiation syndrome convalescents, clean-up workers of Chornobyl NPP accident.