

УДК: 616.441 - 006.6: 575.113.2

В. М. Шкарупа¹, С. О. Генік-Березовська²✉, Л. В. Неумержицька¹, С. В. Клименко¹¹Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна²ДУ “Інститут спадкової патології НАМНУ”, вул. Лисенка, 31а, м. Львів, 79000, Україна

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА РЕПАРАЦІЇ ДНК XRCC1 У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Метою роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму гена репарації XRCC1 Arg399Gln у хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі.

Матеріали і методи. Визначення поліморфізму гена XRCC1 Arg399Gln проводилось шляхом ПЛР у 102 хворих на РЩЗ: 38 осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (УЛНА, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами) та 64 особи без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації та Білорусі.

Результати. Частота мінорного алелю гена XRCC1 Arg399Gln та гомозиготних носіїв цього алелю у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС достовірно більша, ніж у хворих без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі (0,57 і 0,37, $p = 0,006$ та 34,21 і 7,81 % $p = 0,001$, відповідно). При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму XRCC1 Arg399Gln у радіаційно-експонованих осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю XRCC1 Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, виявився достовірно підвищеним: OR = 4,14, $p = 0,001$ (CI 95 % 1,72–9,93).

Висновки. Носійство гомозиготних мінорних алелей гена репарації ДНК XRCC1 Gln399Gln є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов впливу ІВ в дослідженій групі української популяції.

Ключові слова: поліморфізм гена XRCC1, рак щитоподібної залози, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2014. Вип. 19. С. 377–388.

V. M. Shkarupa¹, S. O. Henyk-Berezovska²✉, L. V. Neumerzhytska¹, S. V. Klymenko¹¹State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine²State Institution “Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Lysenka str., 31A, Lviv, 79000, Ukraine

Allelic polymorphism of DNA repair gene XRCC1 in patients with thyroid cancer who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chornobyl accident

Objective – to determine and compare the features of DNA repair gene XRCC1 Arg399Gln polymorphisms in patients with thyroid cancer (TC), who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chornobyl disaster, and in patients without exposure to ionizing radiation in history.

✉ Генік-Березовська Софія Олександрівна, e-mail: berezovska.s@gmail.com

Materials and methods. Determination of gene *XRCC1* Arg399Gln polymorphisms was performed by polymerase chain reaction (PCR) in 102 patients with thyroid cancer: 38 people, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl disaster (clean-up workers, evacuees and residents from controlled areas contaminated with radionuclides) and 64 individuals without exposure to ionizing radiation in anamnesis. The literature data on control groups of populations of Russia and Belarus were used for comparison of the data on spontaneous and radiation-associated thyroid cancer and calculation of allele frequencies differences and risk of cancer pathology.

Results. Frequency of minor allele Arg399Gln *XRCC1* gene and homozygous carriers of this allele in patients with thyroid cancer, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl disaster was significantly higher than in patients without exposure to ionizing radiation in anamnesis (0.57 and 0.37, $p = 0.006$ and 34.21 % and 7.81 %, $p = 0.001$, respectively). Comparing to the literature data on *XRCC1* Arg399Gln polymorphisms in radiation-exposed individuals without cancer pathology, the risk of thyroid cancer in homozygous minor allele *XRCC1* Gln399Gln carriers, who were exposed to ionizing radiation was significantly increased: OR = 4.14, $p = 0.001$ (CI95 % 1.72–9.93).

Conclusions. The carrying of homozygous minor allele Gln399Gln of DNA repair gene *XRCC1* is a risk factor for thyroid cancer under the influence of ionizing radiation in research group of Ukrainian population.

Key words: *XRCC1* gene polymorphisms, thyroid cancer, Chernobyl disaster.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014;19:377-388.

ВСТУП

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) складає менше 1 % усіх випадків онкопатології людини, проте вважається однією із найчастіших ендокринних неоплазій [1, 2]. Аналіз ретроспективних та аналітичних епідеміологічних досліджень вказує на існування радіогенного РЩЗ [1–4]. Проте, якщо зв'язок між аварією на Чорнобильській АЕС та виникненням РЩЗ у дітей є безсумнівним, то асоціація з виникненням цієї патології у дорослих залишається суперечливою. Враховуючи, що щитоподібна залоза (ЩЗ) дорослих менш чутлива до дії радіації, ніж у дітей, а також те, що латентний період розвитку радіогенного РЩЗ може складати від 5 до 35–40 років, необхідно подальше спостереження за контингентами постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Реакція організму людини на радіаційний вплив визначається багатьма факторами, в тому числі індивідуальною радіочутливістю (ІРЧ), одним з критеріїв якої є ризик розвитку злякисних новоутворень, пов'язаний з дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Вважають, що ІРЧ має мультифакторіальну природу і, значною мірою, визначається генетичними особливостями, серед яких важливу роль відіграють поліморфні варіанти генів-модифікаторів, ефект яких модулюється факторами довкілля [5]. Більшість з цих генів мають низьку пенетрантність по відношенню до злякисних новоутворень, але частота поширеності їх поліморфних варіантів в популяції може досягати високих значень. За останні роки ідентифіковано десятки поліморфних генів-кандидатів, які можуть брати участь у формуванні онкологічного ризику. Особливе місце серед них мають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в

INTRODUCTION

Thyroid cancer (TC) is less than 1 % of all cases of cancer human pathology, but is considered one of the most common endocrine neoplasia [1, 2]. Analysis of retrospective and analytical epidemiological studies suggest existence of radiogenic thyroid cancer [1–4]. However, if the relationship between the Chernobyl disaster and the occurrence of thyroid cancer in children is unquestionable, the association with the occurrence of this disease in adults remains controversial. Taking into account, that the adult thyroid is less sensitive to radiation than in children, and that the latent period of radiogenic thyroid cancer can be from 5 to 35–40 years, further observation should be provided on contingents affected by the Chernobyl disaster.

The response to radiation exposure is determined by many factors, including individual radiosensitivity (IRS), which causes the risk of malignancies associated with the impact of ionizing radiation (IR). It is considered, that IRS is multifactorial and determined by genetic characteristics, including polymorphic variants of genes modifiers, the effect of which is modulated by environmental factors [5]. Most of these genes have low penetrance in relation to cancer, but the frequency of their polymorphic variants in the population can reach high values. In recent years, several common low-penetrance genes that cause susceptibility to cancer were identified. The special place belongs to DNA repair genes, the products of which cause DNA damage restoration, resulting from external influences (IR, car-

результаті зовнішніх впливів (ІВ, канцерогени, ксенобіотики та ін.) і внутрішніх подій (помилки реплікації), та видалення шляхом апоптозу клітин, генетичний апарат яких не може бути відновлений [6].

Серед генів, що кодують білки ексцизійної репарації основ (base excision repair, BER), привертає увагу ген *XRCC1* (X-ray cross-complementing group 1). Він кодує регуляторний білок репарації, який не має ферментативної активності, але здійснює координуючу функцію, взаємодіючи з полі-АДФ-полімеразою, ДНК-лігазою 3, ДНК-полімеразою β , APE1 [7]. Найбільш дослідженими поліморфізмами гена *XRCC1* є *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln. Показана асоціація носійства поліморфних алелей гена *XRCC1* з ризиком розвитку ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак, рак легень) [8-11]. Поряд з тим, існують роботи, в яких не виявлено подібних асоціацій. За результатами мета-аналізу 38 досліджень Z. Hu та співавт. [12, 13] приходять до висновку, що асоціації поліморфізму гена *XRCC1* Arg399Gln і Arg280His з ризиком розвитку онкопатології залишаються радше суперечливими, ніж переконливими.

МЕТА

Метою роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму гена репарації *XRCC1* Arg399Gln у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих без впливу ІВ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення поліморфізму *XRCC1* Arg399Gln проведено у 102 хворих на РЩЗ: 26 чоловіків (25 %) і 76 жінок (75 %) у віці від 14 до 78 років на момент діагнозу (середній вік $(46,5 \pm 14,8)$ року, медіана 49 років). Діагноз РЩЗ встановлювали у відділеннях ендокринології, хірургії радіоіндукованої патології Державної установи “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України” (ННЦРМ). Вплив ІВ в анамнезі захворювання був наявний у 38 хворих (13 чоловіків і 7 жінок). Серед них: учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА), 10 хворих, 5 чоловіків (50 %) та 5 жінок (50 %) у віці від 46 до 64 років, середній вік – $(58 \pm 6,4)$ року, медіана – 60 років (I основна група); евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 28 хворих, 7 чоловіків (24 %) та 21 жінка (76 %) у віці від 22 до 67 років, се-

cinogens, xenobiotics, etc.) and internal events (replication errors), and removal by apoptosis cells, which genetic system can not be restored [6].

Among the genes, that encode proteins excisional repair bases (base excision repair, BER), attracts attention gene *XRCC1* (X-ray cross-complementing group 1). It encodes a regulatory repair protein, that has no enzymatic activity, but performs a coordinating function by interacting with poly-ADP-polymerase, DNA ligase 3, DNA polymerase β , APE1 [7]. The most studied polymorphism of *XRCC1* gene are *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln. Association between polymorphic allele carriers of *XRCC1* gene with the risk of a number of malignant tumors (breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer, lung cancer) was shown [8-11]. At the same time, there are studies, which did not found similar associations. According to the results of a meta-analysis of 38 studies, Hu Z. et al. [12,13] concluded, that the association of polymorphisms Arg399Gln and Arg280His of gene *XRCC1* with the risk of developing cancer remains more controversial than convincing.

OBJECTIVE

Objective of this work was to determine and compare the features of DNA repair gene *XRCC1* Arg399Gln polymorphisms in patients with thyroid cancer (TC), who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl disaster, and in patients without exposure to ionizing radiation in anamnesis.

MATERIALS AND METHODS

Determination of gene *XRCC1* Arg399Gln polymorphisms was performed in 102 patients with thyroid cancer: 26 men (25 %) and 76 women (75 %) aged 14 to 78 years at the time of diagnosis (mean age (46.5 ± 14.8) years, median 49 years). The diagnosis of thyroid cancer set in the Departments of Endocrinology and Surgery of Radiation Induced Pathology of NRCRM. Impact of IR in the disease history was present in 38 patients (13 men and 7 women). Among them 10 clean-up workers of the accident, 5 men (50 %) and 5 women (50 %) aged 46 to 64 years, mean age – (58 ± 6.4) years, median – 60 years (I main group); evacuees and residents from controlled areas contaminated with radionuclides, 28 patients: 7 men (24 %) and 21 women (76 %) aged 22 to 67 years, mean age – (42.4 ± 15.1) years,

редній вік – $(42,4 \pm 15,1)$ року, медіана – 41 рік (II основна група). Оскільки величина вибірки I основної групи недостатньо репрезентативна для оцінки частот поліморфних алелей і ризиків розвитку онкопатології, при аналізі ми також об'єднували I і II основні групи в групу хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ внаслідок аварії на ЧАЕС. Групу порівняння становили хворі на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі – 64 особи, 14 чоловіків (22 %) та 50 жінок (78 %) у віці від 14 до 78 років, середній вік – $(46,8 \pm 14,7)$ року, медіана – 49,5 року. Пацієнти були відібрані для дослідження відповідно до принципів Гельсінкської декларації після затвердження дослідження Комітетом з медичної етики ННЦРМ.

Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації та Беларусі. Зокрема, жителів умовно чистих та радіаційно-забруднених територій Російської Федерації та Беларусі без онкопатології (радіаційно-експонованих та без впливу ІВ в анамнезі – 65 чоловіків і 133 жінки, середній вік 22,2 року та 180 чоловіків і 218 жінок, середній вік 45 років відповідно) [14, 15].

Геномна ДНК екстрагувалась з мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Україна) згідно з інструкцією виробника. Для визначення *XRCC1* Arg399Gln використовували праймери: прямий (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3') і зворотний (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). ПЛР здійснювали в кінцевому об'ємі 20 мкл, який містив приблизно 20 нг досліджуваного зразка ДНК, 10,0 пмоль кожного з праймерів, з використанням буфера, наданого виробником. Для ампліфікації використовували набір реагентів для ПЛР ампліфікації ДНК GenPak® PCR Core (Neogene, Україна), згідно з інструкцією виробника. Ампліфікація на GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer, Сінгапур) складалася з початкової денатурації – 95 °C, 10 хв; 30 циклів денатурації – 95 °C, 1 хв; віджигу – 60 °C, 1 хв; елонгації – 72 °C, 1 хв; і фінальної елонгації – 72 °C, 10 хв.

Продукт після ампліфікації піддавали дії з 10 ОД рестриктази MspI (CvCGG) при 37 °C протягом 16 годин. Розщеплений ПЛР продукт піддавали електрофорезу в 3 % агарозному гелі. У випадку наявності поліморфізму в обох алелях, продукт ПЛР розміром 616 п. н. залишається нерозщепленим. При відсут-

median – 41 years (II main group). Since the size of I main group is not representative to assess the frequency of polymorphic alleles and the risk of cancer pathology, we combined first and second main groups of patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR after Chornobyl accident. The comparison group were patients with thyroid cancer without impact of IR in anamnesis – 64 people, 14 men (22 %) and 50 women (78 %) aged 14 to 78 years, mean age – (46.8 ± 14.7) years, median – 49.5 years. The patients were selected for the study according to the principles of the Helsinki Declaration after approval by the Ethics Committee of NRCRM.

The literature data on control groups of Russia and Belarus populations were used for comparison of the data on spontaneous and radiation-associated thyroid cancer and settlement of allele frequencies differences and risk of cancer pathology. In particular, residents of conditionally pure and radiation-contaminated areas of Russia and Belarus without cancer pathology (radiation-exposed and without impact of IR in history – 65 men and 133 women, mean age 22.2 years, and 180 men and 218 women, mean age 45 years respectively) [14, 15].

Genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells using DNA isolation kit NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Ukraine) according to the manufacturer's manual. To determine the *XRCC1* Arg399Gln were used primers: direct (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3') and reverse (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). PCR was performed in a final volume of 20 ml, containing approximately 20 ng of DNA studied, 10.0 pmol of each primer, using the buffer provided by the manufacturer. Reagent kit for polymerase chain reaction (PCR) of DNA amplification GenPak® PCR Core (Neogene, Ukraine) was used for amplification according to manufacturer's instructions. Amplification in GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer, Singapore) consisted of an initial denaturation – 95 °C, 10 min; 30 cycles of denaturation – 95 °C, 1 min; annealing – 60 °C, 1 min; elongation – 72 °C, 1 min; and final elongation – 72 °C, 10 min.

Product after amplification was exposed to 10 units of restrictase MspI (CvCGG) at 37 °C for 16 hours. Split PCR product was subjected to electrophoresis in 3 % agarose gels. In case of polymorphism in both alleles, PCR product size of 616 bp remains unsplit. In the absence of polymor-

ності поліморфізму, продукт розщеплюється на 2 фрагменти розміром 376 і 240 п. н. Реакційну суміш без матриці використовували в якості негативного контролю, продукт ПЛР ампліфікації, який не піддавали дії рестриктази – в якості позитивного контролю. Гетерозиготний варіант проявлявся присутністю трьох смуг – 240, 376 та 616 п. н.

Визначення частоти поліморфних алелей та відповідності розподілу генотипів оцінювалось за рівнянням Харді-Вайнберга (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Відмінності між частотами алелей в різних групах та в розподілі частот генотипів розраховували з використанням точного двостороннього критерію Фішера. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програм Statistica Base “Basic Statistical Analysis Methods”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Arg399Gln гена XRCC1 у осіб досліджених груп представлено в таблицях 1–2. В усіх групах розподіл генотипів вірогідно не відрізнявся від рівняння Харді-Вайнберга (див. табл. 1).

Частота досліджуваного варіантного алелю виявилась достовірно більшою в групі хворих на РЩЗ, які

phism, the product is split into 2 fragments of size 376 and 240 bp. The reaction mixture without matrix was used as a negative control, PCR amplification product, that is not subjected to restriction – as a positive control. Heterozygous variant manifested by the presence of three bands – 240, 376 and 616 bp.

The determining of polymorphic alleles frequency and genotypes distribution was assessed according to Hardy-Weinberg equation (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). The differences between the alleles frequencies in different groups and the distribution of genotypes frequency was calculated using the exact two-sided Fisher criterion. Statistical analysis of the data was performed using the software package Statistica Base “Basic Statistical Analysis Methods”.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the distributions analysis of individual genotypes for polymorphisms Arg399Gln XRCC1 gene in patients of studied groups are presented in Tables 1–2. In all groups, the genotypes distribution did not differ significantly from Hardy-Weinberg equation (Table 1).

The frequency of variant alleles was significantly higher in patients with thyroid cancer, who were

Таблиця 1

Розподіл окремих поліморфізмів Arg399Gln гена XRCC1, частота варіантного алелю гена XRCC1 (V) та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Table 1

Distribution of individual SNPs Arg399Gln gene XRCC1, the frequency of the variant allele of the gene XRCC1 (V) and the genotypes distribution matching equation Hardy-Weinberg among surveyed persons, the number of patients (%)

Група Group	XRCC1 генотип / XRCC1 genotype				χ^2 , p*
	Arg399 Arg	Arg399Gln	Gln 399Gln	V allele	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102 All patients with thyroid cancer, n = 102	30 (29,41)	54 (52,94)	18 (17,65)	0,44	0,55; p > 0,05
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR n = 38	8 (21,05)	17 (44,74)	13 (34,21)	0,57	0,30; p > 0,05
> хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 patients with thyroid cancer, clean-up workers, n = 10	2 (20)	3 (30)	5 (50)	0,65	1,16; p > 0,05
> хворі на РЩЗ, евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України, n = 28 patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28	6 (21,43)	14 (50)	8 (28,57)	0,54	0,20; p > 0,05
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	22(34,38)	37(57,81)	5 (7,81)	0,37	3,81; p > 0,05

Примітка. * – ймовірність відхилення розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга.
Note. * – probability of deviation of genotypes distribution in Hardy-Weinberg equation.

зазнали впливу ІВ, ніж в групі порівняння, 0,57 та 0,37 відповідно (див. табл. 2).

Частота гомозиготних носіїв алелю Gln399Gln гена *XRCC1* (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ, була вірогідно більшою, порівняно з хворими на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (34,11 та 7,81 % відповідно, $\chi^2 = 11,43$, $p = 0,001$). Частота носіїв алелю Gln399Gln гена *XRCC1* серед хворих на РЩЗ УЛНА була досить високою – 50 %, але з урахуванням малої чисельності вибірки, статистичні показники не розраховували. Частота осіб з цим генотипом в II основній групі (евакуйовані та мешканці радіоактивно забруднених територій України), також була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (28,57 та 7,81 % відповідно, $\chi^2 = 6,92$, $p = 0,009$). Частота гомозиготних носіїв алелю Arg399Arg та гетерозигот Arg399Arg в усіх досліджених групах між собою вірогідно не відрізнялась.

Порівняння отриманих результатів з даними літератури щодо частоти варіантного алелю гена *XRCC1* Arg399Gln у осіб без онкопатології в слов'янських, Європейської та Північно-Американської популяцій представлені в таблицях 3–4. Частота варіантного алелю *XRCC1* Arg399Gln в групі хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі достовірно не відрізнялась від такої у здорових осіб вказаних популяцій. Проте в дослідженій нами групі хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, частота варіантного

exposed to the IR, than in the comparison group, 0.57 and 0.37, respectively (Table 2).

The frequency of homozygous carriers of allele Gln399Gln gene *XRCC1* (among all other genotypes) in thyroid cancer patients exposed to IR, was significantly higher vs. thyroid cancer patients with no IR impact in history (34.11 and 7.81 %, respectively, $\chi^2 = 11.43$, $p = 0.001$). The frequency of allele Gln399Gln *XRCC1* gene carriers among thyroid cancer patients, clean-up workers was quite high – 50 %, but because of small quantity of sampling, statistical indexes did not count. The frequency of individuals with this genotype in the II main group (evacuees and residents of contaminated territories) was also significantly higher than in thyroid cancer patients with no IR impact (28.57 and 7.81 %, respectively, $\chi^2 = 6,92$, $p = 0.009$). The frequency of homozygous carriers of allele Arg399Arg and heterozygotes in all studied groups did not differ significantly.

Comparison of the results with literature data on the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* Arg399Gln in patients without cancer pathology in Slavic, European and North American populations are presented in Tables 3–4. The frequency of the variant allele *XRCC1* Arg399Gln in patients with thyroid cancer without impact of IR in history was not significantly different from that of healthy individuals of these populations. However, in patients with thyroid cancer, who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl

Таблиця 2

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алелю гена Arg399Gln гена *XRCC1* між групами обстежених осіб

Table 2

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* Arg399Gln between tested groups

Групи обстежених Tested groups	Частота варіантного алелю гена <i>XRCC1</i> Arg399Gln The frequency of the variant allele gene <i>XRCC1</i> Arg399Gln	p*
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,57	0,009
<ul style="list-style-type: none"> > хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 > patients with thyroid cancer, clean-up workers, n = 10 	0,65	не розраховували
<ul style="list-style-type: none"> > хворі на РЩЗ, інші категорії постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), n = 28 > patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28 	0,54	0,036
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,37	–

Примітка. * – вірогідність відмінностей між показниками порівняно з групою хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі.
Note. * – probability of differences between rates, compared to patients with thyroid cancer without impact of IR in history.

Таблиця 3

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алелю гена *XRCC1* Arg399Gln між групами обстежених осіб та даними літератури щодо слов'янських популяцій [14]

Table 3

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* Arg399Gln between tested groups and the literature data in Slavic populations [14]

Групи обстежених Tested groups	Частота варіантного алелю гена <i>XRCC1</i> Arg399Gln The frequency of the variant allele gene <i>XRCC1</i> Arg399Gln	p*
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,57	p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,0003
<ul style="list-style-type: none"> > хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 > patients with thyroid cancer, clean-up workers, n = 10 > хворі на РЩЗ, інші категорії постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), n = 28 > patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28 	0,65	не розраховували
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,37	p ₁ = 0,85 p ₂ = 0,97
Група радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація, (усереднена доза опромінення 41 мГр), n = 197 [14] Group of radiation-exposed residents of the Chernobyl zone without cancer pathology, Belarus, Russian Federation (average dose 41 mGy), n = 197 [14]	0,37	–
Група осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація, n = 398 [14] Group of persons without impact of IR in history, without cancer pathology, Belarus, Russian Federation, n = 398 [14]	0,36	–

Примітка. p₁ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з даними літератури [14] щодо радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з даними літератури [14] щодо осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація.

Note. p₁ – probability of differences between parameters of tested groups compared with literature data [14] on radiation-exposed residents of the Chernobyl zone without cancer pathology, Belarus, Russian Federation; p₂ – probability of differences between parameters of tested groups compared with literature data [14] on group of persons without impact of IR in history, without cancer pathology, Belarus, Russian Federation.

алелю була достовірно більшою в порівнянні із зазначеними групами.

Кількість гомозиготних носіїв варіантного алелю Gln399Gln гена *XRCC1* в I і II основних групах була значно більшою, ніж в групі порівняння (50; 28,57 та 7,81 %, відповідно). Отримані результати відрізняються від даних літератури щодо розподілу гомозиготних носіїв цього варіантного алелю в групах здорових осіб. Так, частота гомозиготних носіїв Gln399Gln серед здорових осіб Європи та США коливається в межах від 7 до 12 % [16, 17]. За даними літератури, носійство мінорних алелей цього гена збільшує ризик розвитку раку легень, раку молочної залози [18–19].

При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму *XRCC1* у радіаційно-експонованих осіб без онкопатології [14], які ми використовували в якості контрольної групи, ризик розвитку РЩЗ у гомози-

accident, the frequency of the variant allele was significantly higher in comparison with these groups.

Number of homozygous carriers of the variant allele Gln399Gln *XRCC1* gene in I and II main groups was significantly higher than in the comparison group (50.0; 28.57 and 7.81 %, respectively). The results differ from the literature data on the distribution of homozygous carriers of this variant allele in healthy individuals. Thus, the frequency of homozygous carriers Gln399Gln among healthy individuals in Europe and the United States ranges from 7 to 12 % [16, 17]. According to the literature data, carriage of minor alleles of this gene increases the risk of lung cancer, breast cancer [18–19].

When compared to the literature data on *XRCC1* polymorphisms in radiation-exposed individuals without cancer pathology [14], which we used as a control group, the risk of thyroid cancer in carri-

Таблиця 4

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алелю гена Arg399Gln гена XRCC1 між групами обстежених осіб та даними літератури щодо здорових осіб з Європейської та Північно-Американської популяцій [16, 17]

Table 4

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene XRCC1 Arg399Gln between tested groups and the literature data for healthy individuals of European and North American populations [16, 17]

Групи обстежених Tested groups	Частота варіантного алелю гена XRCC1 Arg399Gln The frequency of the variant allele gene XRCC1 Arg399Gln	p*
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,57	p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,001
Хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 Patients with thyroid cancer, clean-up workers, n = 10	0,65	не розраховували
Хворі на РЩЗ, евакуйовані та мешканці радіоактивно забруднених територій, n = 28 Patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28	0,54	p ₁ = 0,03 p ₂ = 0,01
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,37	p ₁ = 1,00 p ₂ = 0,65
Група здорових осіб, США, біла раса; n = 169 [16] Group of healthy individuals, the USA, the white race; n = 169 [16]	0,34	-
Група здорових осіб, Італія; n = 124 [17] Group of healthy individuals, Italy; n = 124 [17]	0,34	-

Примітка. p₁ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, США [16]; p₂ – p₂ - вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Італія [17].
Note. p₁ – probability of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, the United States [16]; p₂ – probability of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, Italy [17].

готних носіїв мінорного алелю XRCC1 Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ, в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR = 4,14, p = 0,001 (CI95 % 1,72–9,93). Разом з тим, при порівнянні з даними про осіб без онкопатології, які проживають на умовно чистих територіях, наведеними в тій же роботі, у гомозиготних носіїв мінорних алелей гена XRCC1 Gln399Gln, які не зазнавали впливу ІВ, в нашому дослідженні не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 0,63, p = 0,47 (CI95 % 0,21–1,75).

Порівнюючи отримані результати з даними літератури слід зазначити наступне. Дослідження асоціації поліморфізму Arg194Trp, Arg280His та Arg399Gln гена XRCC1 з ризиком виникнення диференційованої карциноми щитоподібної залози, проведені в Іранській популяції, виявили підвищений ризик виникнення цієї патології у гомозигот та в осіб з домінантною ознакою поліморфного алелю Arg194Trp генотипу, а також з домінантною ознакою поліморфного алелю Arg280His генотипу. Було також показано, що поліморфізм Arg280His може розглядатися, як фактор схильності до розвитку РЩЗ се-

ers of homozygous minor allele Gln399Gln XRCC1 gene, in persons exposed to the IR, in our study was significantly high: OR = 4.14, p = 0,001 (CI95 % 1.72–9.93). However, when compared with data of individuals without cancer pathology, living in relatively clean areas, listed in the same research, in our study we found no increased risk of thyroid cancer: OR = 0.63, p = 0.47 (CI95 % 0.21–1.75) in homozygous carriers of the minor allele Gln399Gln XRCC1 gene, which are not exposed to IR.

Comparing these results with the literature data should be noted following. Research of association of polymorphisms Arg194Trp, Arg280His and Arg399Gln of XRCC1 gene with risk of differentiated thyroid carcinoma held in the Iranian population found an increased risk of this disease in homozygotes and those with dominant feature of polymorphic allele Arg194Trp genotype, as well as the dominant feature of polymorphic allele Arg280His genotype. It was also shown, that the Arg280His polymorphism may be considered as a susceptibility factor to thyroid cancer among

ред кавказоїдів, але в той же час зазначений варіант поліморфізму може знижувати ризик виникнення захворювання серед азіатів [20]. Вивчення зв'язку між поліморфізмом *XRCC1* гена та розвитком папілярної карциноми щитоподібної залози у жителів Південної Кореї свідчить про незначний ризик виникнення папілярної карциноми у осіб з генотипом Arg194Trp Arg/Trp, порівняно з Arg/Arg генотипом [21]. У роботі N. M. Akulevich та співавт. [53] виявлено, що, незалежно від радіаційного впливу, поліморфізм *XRCC1* Arg399Gln пов'язаний зі зменшенням ризику розвитку папілярної карциноми в мультиплікативній та домінантній моделях. В огляді Z. Hu та співавт. [13] вказується, що ніяких асоціацій поліморфізмів *XRCC1* Arg399Gln, Arg280His, Arg194Trp з ризиком розвитку диференціальної карциноми щитоподібної залози не знайдено. Однією з причин виявлених в наших дослідженнях відмінностей, крім величини вибірки, могло бути й те, що існуючі дані літератури переважно стосуються осіб з папілярною формою РЩЗ, а серед гомозигот Gln399Gln I і II основної груп 31 % пацієнтів (13 осіб) мали інші, більш злоякісні форми РЩЗ (2 пацієнти – медулярний РЩЗ, 2 пацієнти – фолікулярний РЩЗ).

Таким чином, роль зазначених поліморфізмів у патогенезі злоякісних новоутворень залишається неоднозначною. Одні й ті ж самі алелі поліморфних генів *XRCC1* можуть мати як проонкогенний, так і протекторний ефект, в залежності від етнічної належності популяції, типу тканини, з якої розвивається пухлина, впливу екологічних факторів довкілля. Результати оцінки сумісної дії генетичних і радіаційних факторів свідчать, що існують радіочутливі генотипи, коли при відсутності радіаційного впливу або, більше того, при відносно менших дозах опромінення, вони не проявляють своєї несприятливої дії [22]. На думку деяких авторів, носії диких алелей і генотипів за генами репарації можуть мати нормальну (загальнопопуляційну) схильність до виникнення злоякісних новоутворень під впливом ІВ, тоді як носії мутантних алелей і генотипів можуть бути резистентними до виникнення злоякісних новоутворень в умовах низькоінтенсивного опромінення. Це може бути пов'язано з явищами гормезису або адаптивної відповіді. Носії мутантних генотипів, незважаючи на те, що їх системи репарації менш активні, можуть мати більш низький поріг їх активації під впливом ІВ. За інших умов (паління, спосіб життя, експозиція до канцерогенів), носійство мінорних алелей і генотипів може асоціюватися з ризиком злоякісних новоутворень [15].

Caucasian race, but at the same time, these polymorphism may reduce the risk of disease among Asians [20]. Exploring the link between *XRCC1* gene polymorphisms and the development of papillary thyroid carcinoma in South Korea indicates negligible risk of papillary carcinoma in patients with genotype Arg194Trp Arg / Trp, compared with Arg / Arg genotype [21]. N. M. Akulevich et al. [53] found, that spite of radiation exposure, *XRCC1* Arg399Gln polymorphism is associated with lower risk of papillary carcinoma in multiplicative and dominant models. Z. Hu et al. [13] indicated, that no associations of polymorphisms *XRCC1* Arg399Gln, Arg280His, Arg194Trp with risk of differential carcinoma of the thyroid gland were found. One of the reasons, identified in our study differences, besides size of the sample, could be, that the existing literature data mainly concern on people with papillary thyroid cancer form, and among homozygotes Gln399Gln in I and II main groups 31 % (13 people) of the patients had other, more malignant forms of thyroid cancer (2 patients – medullary thyroid cancer, 2 patients – follicular thyroid cancer).

Thus, the role of these polymorphisms in the pathogenesis of malignant tumors remains controversial. One and the same alleles of polymorphic genes *XRCC1* may have the oncologically favorable or protective effect, depending on the ethnicity of the population, the type of tissue, from which the tumor develops, the impact of environmental factors. Evaluation results of joint impact of genetic and radiation factors indicate, that there are radiosensitive genotypes, in the absence of radiation exposure or, indeed, at relatively lower doses without showing its adverse effects [22]. According to some authors, carriers of wild alleles and genotypes of repair genes may have normal (like in general population) susceptibility to malignant tumors under the influence of IR, while the mutant allele and genotypes carriers, may be resistant to the occurrence of malignancies in the conditions of low-level radiation. It can be related to the phenomena of hormesis or adaptive response. Carriers of the mutant genotypes, despite the fact that their repair systems are less active, may have a lower threshold of their activation influenced by IR. Under other conditions (smoking, lifestyle, exposure to carcinogens), minor allele and genotypes carriers may be associated with the risk of malignant tumors [15].

Проведений аналіз дозволяє припустити, що перераховані вище фактори можуть, певною мірою, обумовити те, що за результатами мета-аналізу 38 досліджень Hu Z. та співавт. [13] асоціації поліморфізму гена *XRCC1* Arg399Gln з ризиком розвитку онкопатології залишаються радше суперечливими, ніж переконливими. Разом з тим, отримані в роботі дані свідчать про підвищений рівень частоти мінорного алелю та носіїв гомозиготних мінорних алелей гена *XRCC1* Gln399Gln серед хворих на РЩЗ, які зазнали впливу ІВ в дослідженій групі української популяції.

ВИСНОВКИ

1. Визначені частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,57) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,37 відповідно).
2. Частота мінорного алелю гена *XRCC1* у осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі достовірно більша, ніж в групі порівняння ($p = 0,006$). При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму *XRCC1* у радіаційно-експонованих осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю *XRCC1* Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ, виявився достовірно підвищеним: $OR = 4,14$, $p = 0,001$ (CI95 % 1,72–9,93).
3. Для гомозиготних носіїв мінорних алелей *XRCC1* Gln399Gln, які не зазнавали впливу ІВ в анамнезі, не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: $OR = 0,63$; $p = 0,47$ (CI95 % 0,21–1,75). Носійство гомозиготних мінорних алелей гена репарації ДНК *XRCC1* Gln399Gln є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов впливу ІВ в дослідженій групі української популяції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Берштейн Л. М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л. М. Берштейн // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 1–8.
2. Справочник по онкологии / С. А. Шалимов, Ю. А. Гриневич, А. Ф. Возианов [и др.]. – К. : Здоров'я, 2008. – 576 с.
3. Введение в радиационную тиреоидологию / под ред. А. Н. Коваленко, Д. Е. Афанасьева, А. Н. Самойлова. – К. : Томирис-Н, 2006. – 616 с.
4. Яковлева И. Н. Заболевания щитовидной железы у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС (эпидемиология, патогенез, обоснование тактики лечения, профилактика / И. Н. Яковлева // Оригинальные исследования. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 34–38.

The analysis suggests, that these factors may, to some extent specify, that by the results of meta-analysis of 38 studies Z. Hu et al. [13], association of gene *XRCC1* Arg399Gln polymorphism with the risk of cancer pathology remains more controversial than convincing. However, received in this study data show elevated levels of minor allele frequency and homozygous carriers of the minor allele Gln399Gln of the gene *XRCC1* among patients with thyroid cancer, who were exposed to IR in research group of Ukrainian population.

CONCLUSIONS

1. The frequencies of polymorphic alleles of DNA repair gene *XRCC1* Arg399Gln in patients with thyroid cancer, who were exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl disaster (0.57) and in patients with thyroid cancer without impact of IR in history (0.37, respectively) were defined.
2. The minor allele frequency of *XRCC1* gene in individuals, exposed to IR, was significantly higher than in the comparison group ($p = 0.006$). Comparing to the literature data on *XRCC1* polymorphisms in radiation-exposed individuals without cancer the risk of thyroid cancer in carriers of homozygous minor allele Gln399Gln of *XRCC1* gene in persons, who were exposed to IR, was significantly increased: $OR = 4.14$, $p = 0.001$ (CI95 % 1.72-9.93).
3. Homozygous carriers of the minor alleles *XRCC1* Gln399Gln, who were not exposed to the IR, showed no increased risk of thyroid cancer: $OR = 0.63$, $p = 0,47$ (CI95 % 0.21-1.75). The carrying of homozygous minor allele Gln399Gln of DNA repair gene *XRCC1* is a risk factor for thyroid cancer under the influence of ionizing radiation in research group of Ukrainian population.

REFERENCES

1. Bernstein LM. [Thyroid cancer: epidemiology, endocrinology, the factors and mechanisms of carcinogenesis]. *Prakticheskaja oncologija*. 2007;8(1):1-8. Russian.
2. Shalimov SA, Hrynevych YA, Vosianov AF, et. al. [Handbook of Oncology]. Kyiv: Zdorov'ia; 2008. 576 p. Russian.
3. Kovalenko AN, Afanasyev DE, Samoylov AN, editors. [Introduction to radiation thyroidology]. Kyiv: Tomiris-N; 2006. 616 p. Russian.
4. Yakovleva IN. [Thyroid disease in children exposed to radiation after Chernobyl disaster (epidemiology, pathogenesis, treatment strategy study, prevention)]. *Originalhyie issledovaniia*. 2008;18(6):34-8. Russian.
5. Goncharova IA, Freidin MB, Takhauov RM, Karpov AB. [Molecular genetic approaches, used to assess the impact on the

5. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия на геном, и индивидуальная радиочувствительность человека / И. А. Гончарова, М. Б. Фрейдin, Р. М. Тахауов, А. Б. Карпов // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 78–83.
6. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия / Н. В. Литвяков, М. Б. Фрейдin, Р. М. Тахауов [и др.] // Экологическая генетика. – 2009. – № 4. – С. 23–33.
7. Thompson L. H. XRCC1 keeps DNA from getting stranded / L. H. Thompson, M. G. West // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 459, No. 1. – P. 1–18.
8. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung / K. K. Divine, F. D. Gilliland, R. E. Crowell [et al.] // *Mutat. Res.* – 2001. – Vol. 461, No. 4. – P. 273–278.
9. Polymorphisms of XRCC1 gene, alcohol consumption and colorectal cancer / Y. Ch. Hong, K. H. Li, W. Ch. Kim [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 116, No. 3. – P. 428–432.
10. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer / E. J. Duell, R. C. Millikan, G. S. Pittman [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10, No. 3. – P. 217–222.
11. Полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751 при раке желудка / С. С. Ракитин, А. И. Дмитриева, В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 35–39.
12. XRCC1 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma risk: A meta-analysis / Z. Hu, X. Hu, J. Long [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 528. – P. 67–73.
13. XRCC1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 38 case-control studies / Z. Hu, H. Ma, F. Chen, Q. Wei, H. Shen // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, No. 7. – P. 1810–1818.
14. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma / N. M. Akulevich, V. A. Saenko, T. I. Rogounovitch [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – Vol. 16, No. 2. – P. 491–503.
15. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия / Н. В. Литвяков, М. Б. Фрейдin, Р. М. Тахауов [и др.] // Экологическая генетика. – 2009. – № 4. – С. 23–33.
16. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoporphin A variant frequency / R. M. Lunn, R. G. Langlois, L. L. Hsieh [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, No. 11. – P. 2557–2561.
17. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study / G. Matullo, S. Guarrera, S. Carturan [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 92, No. 4. – P. 562–567.
18. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India / L. Sreeja, V. Syamala, S. Syamala [et al.] // *Cancer Detect. Prev.* – 2007. – Vol. 31, No. 4. – P. 303–309.
19. Menopausal age and XRCC1 gene polymorphisms: role in breast cancer risk / S. N. Silva, R. Moita, A. P. Azevedo [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2007. – Vol. 29, No. 4. – P. 455–459.
- genome, and individual radiosensitivity of human]. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal.* 2003;(5):78-83. Russian.
6. Litvyakov NV, Freidin MB, Takhauov RM, et al. [The relationship of gene polymorphisms with the risk of malignancies under low-level radiation exposure]. *Ekologicheskaiia genetika.* 2009;(4):23-33. Russian.
7. Thompson LH, West MG. XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutat. Res.* 2000;459(1):1-18.
8. Divine, K.K. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung / K.K. Divine, F.D. Gilliland, R.E. Crowell [et al.] // *Mutat. Res.* – 2001. – Vol. 461, N4. – P. 273-278.
9. Hong YC, Lee KH, Kim WC, Choi SK, Woo ZH, Shin SK, Kim H. Polymorphisms of XRCC1 gene, alcohol consumption and colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2005 Sep 1;116(3):428-32.
10. Duell EJ, Millikan RC, Pittman GS, Winkel S, Lunn RM, Tse CK, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Mar;10(3):217-22.
11. Rakitin SS, Dmitrieva AI, Novitsky W, et al. [Polymorphism of DNA repair genes XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 and XPD 751 by gastric cancer]. *Bulleten Sibirskoi Meditsiny.* 2011;(6):35-9. Russian.
12. Hu Z, Hu X, Long J, Su L, Wei B. XRCC1 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma risk: A meta-analysis. *Gene.* 2013 Oct 10;528(2):67-73.
13. Hu Z, Ma H, Chen F, Wei Q, Shen H. XRCC1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 38 case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jul;14(7):1810-8.
14. Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Ivanov VK, et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(2):491-503.
15. Litvyakov NV, Freidin MB, Takhauov RM, et al. [The relationship of gene polymorphisms with the risk of malignancies under low-level radiation exposure]. *Ekologicheskaiia Genetika.* 2009;(4):23-33.
16. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoporphin A variant frequency. *Cancer Res.* 1999;59(11):2557-61.
17. Matullo G, Guarrera S, Carturan S, Peluso M, Malaveille C, Davico L, et al. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int J Cancer.* 2001 May 15;92(4):562-7.
18. Sreeja L, Syamala VS, Syamala V, Hariharan S, Raveendran PB, Vijayalekshmi RV, et al. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Jun;134(6):645-52.
19. Silva SN, Moita R, Azevedo AP, Gouveia R, Manita I, Pina JE, et al. Menopausal age and XRCC1 gene polymorphisms: role in breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(4):303-9.

20. Yi Bao. XRCC1 gene polymorphisms and the risk of differentiated thyroid carcinoma (DTC): a meta-analysis of case-control studies / Bao Yi, Jiang Lei, Jue-Yu Zhou // PLoS One. – 2013. – No. 5. – P. 648–651.
21. Yi Bao. XRCC1 polymorphisms and risk of papillary thyroid carcinoma in a Korean sample / Bao Yi, Jiang Lei, Jue-Yu Zhou / J. Korean Med Sci. – 2011. – No. 8. – P. 991–995.
22. Тельнов В. И. Генетическая предрасположенность людей к радиационным и химическим эффектам: анализ собственных и литературных данных / В. И. Тельнов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 2-3. – С. 88–93.
20. Bao Y, Jiang L, Zhou JY, Zou JJ, Zheng JY, Chen XF, et al. XRCC1 gene polymorphisms and the risk of differentiated thyroid carcinoma (DTC): a meta-analysis of case-control studies. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e64851.
21. Ryu RA, Tae K, Min HJ, Jeong JH, Cho SH, Lee SH, Ahn YH. XRCC1 polymorphisms and risk of papillary thyroid carcinoma in a Korean sample. J Korean Med Sci. 2011 Aug;26(8):991-5.
22. Tel'nov VI. [Genetic predisposition of people to radiation and chemical effects: analysis and literature data]. Kliniko-laboratornyi Konsilium. 2010;(2-3):88-93. Russian.

Стаття надійшла до редакції 31.07.2014

Received: 31.07.2014