

- Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 3p and 17p without VHL or p53 mutations suggests involvement of unidentified tumor suppressor genes in follicular thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(11): 3684–91.
41. Shiraishi K., Kato S., Han S.Y., Liu W., Otsuka K., Sakayori M., et al. Isolation of temperature-sensitive p53 mutations from a comprehensive missense mutation library. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(1): 348–55.
 42. Monti P., Campomenosi P., Ciribilli Y., Iannone R., Inga A., Abbondandolo A., et al. Tumour p53 mutations exhibit promoter selective dominance over wild type p53. *Oncogene*. 2002; 21(11): 1641–8.
 43. Campomenosi P., Monti P., Aprile A., Abbondandolo A., Frebourg T., Gold B., et al. P53 mutants can often transactivate promoters containing gap21 but not Bax or PIG3 responsive elements. *Oncogene*. 2001; 20(27): 3573–9.
 44. Kakudo Y., Shibata H., Otsuka K., Kato S., Ishioka C. Lack of correlation between p53-dependent transcriptional activity and the ability to induce apoptosis among 179 mutant p53s. *Cancer Res.* 2005; 65(6): 2108–14.
 45. Monti P., Campomenosi P., Ciribilli Y., Iannone R., Aprile A., Inga A., et al. Characterization of the p53 mutants ability to inhibit p73 beta transactivation using a yeast-based functional assay. *Oncogene*. 2003; 22(34): 5252–60.
 46. Dearth L.R., Qian H., Wang T., Baroni T.E., Zeng J., Chen S.W., et al. Inactive full-length p53 mutants lacking dominant wild-type p53 inhibition highlight loss of heterozygosity as an important aspect of p53 status in human cancers. *Carcinogenesis*. 2007; 28(2): 289–98.
 47. Leroy B., Fournier J.L., Ishioka C., Monti P., Inga A., Fronza G., Soussi T. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41 (Database issue): D962–9. doi: 10.1093/nar/gks1033.
 48. Lehman T.A., Haffty B.G., Carbone C.J., Bishop L.R., Gumbs A.A., Krishnan S., et al. Elevated frequency and functional activity of a specific germ-line p53 intron mutation in familial breast cancer. *Cancer Res.* 2000; 60(4): 1062–9.
 49. Bourdon J.C., Fernandes K., Murray-Zmijewski F., Liu G., Diot A., Xirodimas D.P., et al. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2005; 19(18): 2122–37.
 50. Dekairrelle A.F., Tombal B., Cosyns J.P., Gala J.L. Assessment of the transcriptional activity of p53 improves the prediction of recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(13): 4724–32.
 51. Young K.H., Weisenburger D.D., Dave B.J., Smith L., Sanger W., Iqbal J., et al. Mutations in the DNA-binding codons of TP53, which are associated with decreased expression of TRAIL receptor-2, predict for poor survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007; 110(13): 4396–405.
 52. Stefancikova L., Moulis M., Fabian P., Vasova I., Zedek F., Ravcukova B., et al. Prognostic impact of p53 aberrations for R-CHOP-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int. J. Oncol.* 2011; 39(6): 1413–20.
 53. Zenz T., Eichhorst B., Busch R., Denzel T., Habe S., Winkler D., et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(29): 4473–9.

Поступила 22.04.16

Принята к печати 17.07.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.419-036.11-092:575.174.015.3

Горбенко А.С.¹, Столяр М.А.^{1,3}, Субботина Т.Н.^{1,3}, Васильев Е.В.⁴, Ольховский И.А.^{1,2}

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ARG399GLN ГЕНА XRCC1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 660036, г. Красноярск, Россия;²ФГБУН Красноярский научный Центр Сибирского отделения РАН, 660036, г. Красноярск, Россия;³ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет, 660041, г. Красноярск, Россия;⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница, 660022, г. Красноярск, Россия

Для оценки ассоциации полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 с хроническими миелопролиферативными заболеваниями были обследованы 466 человек, в том числе: 79 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 91 – истинной полицитемией (ИП), 132 – эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), 50 – миелофиброзом (МФ). Группу контроля составили 114 здоровых добровольцев. Показано, что распространенность минорного аллеля Gln в группе больных ХМЛ значимо выше (OR 1,53; 95% CI 0,67–3,51), особенно в группе больных с резистентностью к иматинибу (1,83; 95% CI 0,83–4,05), чем в группе контроля. Впервые выявлена взаимосвязь минорного полиморфизма исследуемого гена с ЭТ (OR 1,31; 95% CI 0,61–2,78), но не с ИП или МФ. Ассоциации полиморфных вариантов гена XRCC1 с уровнем аллельной нагрузки JAK2 не обнаружено. Полученные результаты свидетельствуют о более важном значении продукта данного гена в контроле стабильности генома дифференцировки миелоидных клеток-предшественниц при ХМЛ и ЭТ. Исследование полиморфизма Arg399Gln в гене XRCC1 может быть полезно в комплексной оценке прогноза развития и эффективности лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: XRCC1 Arg399Gln; хроническая миелоидная лейкемия; истинная полицитемия; эссенциальная тромбоцитемия.

Для цитирования: Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н., Васильев Е.В., Ольховский И.А. Роль полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 в патогенезе хронических миелопролиферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 143–145. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-143-145

Gorbenko A.S.¹, Stolyar M.A.^{1,3}, Subbotina T.N.^{1,3}, Vasiliev E.V.⁴, Olkhovskiy I.A.^{1,2}

SIGNIFICANCE OF THE XRCC1 GENE ARG399GLN POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF THE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

¹Hematological Scientific Centre (Krasnoyarsk branch), Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation;²Krasnoyarsk Scientific Centre of the SB of RAS, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation;³Siberian Federal University, Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation;⁴Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation;

We investigated the association between Arg399Gln polymorphism in DNA repair gene XRCC1 and chronic myeloproliferative diseases. 79 patients with chronic myeloid leukemia (CML), 91 patient with polycythemia vera (PV), 132 patients with essential thrombocythemia (ET), 50 patients with myelofibrosis and 114 controls were included in the study. We genotyped the polymorphism in XRCC1 gene by using polymerase chain reaction in real-time with TaqMan assay. The detection and quantification of the JAK2 gene V617F mutation allele burden was carried out by means of "Pyromark q24" pyrosequencing. The presence of at least one XRCC1 399Gln allele was found to be significantly different in patients with CML (OR 1.53; 95% CI 0.67–3.51) and ET (OR 1.31; 95% CI 0.61–2.78) in comparison with controls. The presence of XRCC1 399Gln allele was associated with the resistance to imatinib. We found no interactions between the XRCC1 genotype and the level JAK2

allelic burden. These data suggest about a significance of the *XRCC1* gene product in the control of precursor cells of the myeloid differentiation in CML and ET cells. Testing Arg399Gln polymorphism in *XRCC1* gene may be useful for the assessment of the prognosis and treatment efficacy.

Key words: *XRCC1* Arg399Gln; chronic myeloid leukaemia; polycythemia vera; essential thrombocythemia.

For citation: Gorbenco A.S., Stolyar M.A., Subbotina T.N., Vasiliev E.V., Olkhovskiy I.A. Significance of the *XRCC1* gene Arg399Gln polymorphism in the pathogenesis of the chronic myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(3): 143-145. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-143-145

Funding. The study was supported as part of the budget programs of Krasnoyarsk Scientific Center of the SB of RAS and Siberian Federal University, additional financing was supported by Krasnoyarsk Regional Association of Medical Laboratory Diagnostics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10 May 2016
Accepted 17 July 2016

Продукт экспрессии гена *XRCC1* (X-ray repair crosscomplementing group 1) входит в семейство белков, участвующих в контроле прохождения клеточного цикла и стабильности генома. Этот белок является важным регулятором системы эксцизионной репарации повреждений ДНК, возникших в результате воздействия ионизирующей радиации и алкилирующих агентов [1]. Один из наиболее изученных полиморфизмов гена *XRCC1* располагается в кодоне 399, в сайте взаимодействия *XRCC1* с поли-(ADP-рибоза)-полимеразой. Однонуклеотидная замена G>A в этой области гена приводит к замене аргинина на глицин Arg>Gln с последующим конформационным изменением белка и снижением его активности. Установлено, что Gln-аллель увеличивает чувствительность к радиации, алкилирующим агентам и свободным радикалам кислорода [2]. В литературе имеется множество противоречивых данных об ассоциации носительства минорного Gln-аллеля с развитием опухолей различных локализаций. В систематических обзорах [3, 4] не удалось однозначно продемонстрировать существенное влияние данного полиморфизма на риск развития ряда злокачественных заболеваний, включая рак легкого, молочной железы, пищевода, мочевого пузыря, желудка и гепатоцеллюлярный рак. Ионизирующее облучение, курение, злоупотребление алкоголем, химические интоксикации, а также этнические особенности оказывают влияние на связь между носительством полиморфных аллелей гена *XRCC1* и развитием рака [5, 6].

Изучению роли полиморфизмов гена *XRCC1* в патогенезе злокачественных заболеваний кроветворных органов до 2015 г. было посвящено около 30 публикаций. Показано, что полиморфизм Arg399Gln увеличивает риск развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности [7], не оказывает существенного влияния [8] и даже снижает этот риск [9]. Предполагается определенная этиологическая роль аллельного варианта Gln в развитии хронического лимфолейкоза [10], а также его связь с неблагоприятным исходом заболевания [11]. Ранее полученные нами предварительные данные также свидетельствовали об ассоциации изучаемого полиморфизма с хроническими онкогематологическими заболеваниями [12].

Показано, что полиморфизм Arg399Gln *XRCC1* не влияет на риск развития первичного острого миелобластного лейкоза, но при этом предупреждает его развитие после химио- или радиотерапии солидных опухолей [13]. Не выявлено связи полиморфизма Arg399Gln *XRCC1* с риском развития хронического миелолейкоза (ХМЛ) [14], но вместе с тем получены данные о его влиянии на прогрессию этого заболевания [15]. Метаанализ опубликованных данных продемонстрировал наличие ассоциации полиморфизма Arg399Gln *XRCC1* с онкогематологическими заболеваниями в азиатской, но не в европейской популяции, одновременно данная ассоциация была статистически значимой для разных форм лейкоемии, кроме лимфом и миеломы [16]. Негативное влияние мутации проявляется только при воздействии факторов, вызывающих повреждение ДНК, которые не удается компенсировать иными механизмами репарации.

Для корреспонденции:

Ольховский Игорь Алексеевич, кандидат мед. наук, доцент, директор Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУН «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН. 660036, г. Красноярск, Россия. E-mail: krashemcenter@mail.ru.

For correspondence:

Olkhovskiy Igor A., MD, PhD, Associate professor, Director of Krasnoyarsk branch of Hematological Scientific Centre, senior researcher of the Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation. E-mail: krashemcenter@mail.ru.

Information about authors:

Gorbenco A.S., <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>; Stolyar M.A., <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>; Subbotina T.N., <http://orcid.org/0000-0001-7790-5033>; Vasiliev E.V., <http://orcid.org/0000-0003-3780-3758>; Olkhovskiy I.A., <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Данные об ассоциации полиморфизма Arg399Gln *XRCC1* с ХМЛ в российской популяции отсутствуют. Его возможная роль в патогенезе Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний и взаимосвязь с уровнем аллельной нагрузки мутации V617F *JAK2* ранее не изучались.

Цель работы – исследовать возможную ассоциацию полиморфизма Arg399Gln в гене *XRCC1* при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

Материал и методы

В исследование включены данные обследования 352 больных, наблюдающихся в отделении гематологии Красноярской краевой клинической больницы, а также 114 клинически здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Пол, возраст и диагноз участников исследования в сравниваемых группах представлены в табл. 1. Диагноз устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ (2008). В исследование включены 79 больных ХМЛ, 91 больной истинной полицитемией (ИП), из них 79 имели мутацию V617F в гене *JAK2* (rs77375493), 1 – мутацию N542-E543 del в области экзона 12 этого гена. Диагноз эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) на момент обследования имели 132 пациента, из них 75 с мутацией V617F в гене *JAK2*, 31 – в гене кальретикулина (*CALR*), 6 – в гене рецептора тромбопоэтина (*MPL*). На момент исследования 50 больных имели различную степень выраженности миелофиброза (МФ).

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили методом осаждения на сорбенте (набор ДНК-сорб-В, «ИнтерЛаб-Сервис», Россия). Концентрацию ДНК измеряли с помощью набора dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit («Invitrogen», США) и готовили разведения ДНК в ТЕ-буфере до необходимой для проведения каждой методики концентрации. Выявление и количественный анализ мутации V617F в гене *JAK2* проводили с помощью набора реагентов АмплиСенс® Пироскрин, Тромбо-скрин (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии») на приборе PyroMark Q24 («Qiagen», Германия).

Выявление полиморфизма Arg399Gln в гене *XRCC1* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием системы TaqMan Assay и двух пар олигонуклеотидных праймеров, специфичных к участку гена *XRCC1* (F: GTA-AGG-AGT-GGG-TGC-TGG-ACT-GT; R: GTC-TGA-CTC-CCC-TCC-AGA-TTC-C) и двух зондов (A-аллель: FAM-CTG-CCC-TCC-CAG-AGG-TAA-GGC-CTC-BHQ1; G-аллель: HEX-CTG-CCC-TCC-CGG-AGG-TAA-GGC-C-BHQ1) на приборе iQ iCycler 5.0.

Статистическую обработку результатов распределения частот полиморфных вариантов гена *XRCC1* среди сравниваемых групп проводили методом χ^2 в соответствии с аддитивной моделью с помощью веб-приложения «Генетический калькулятор» на сайте ООО «ГенЭксперт» (http://www.gen-exp.ru/calculator_or.php).

Таблица 1

Характеристика пациентов и распространенность полиморфных вариантов Arg399Gln в гене *XRCC1* при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Показатель	Группа контроля	Больные			
		ХМЛ	ИП	ЭТ	МФ
Число больных:	114	79	91	132	50
мужчин	72	51	45	84	31
женщин	42	28	46	48	19
Возраст, годы: Me (C ₂₅ –C ₇₅)	21 (19–41)	59 (45–67)	60 (51–65)	61 (49–72)	62 (54–67)
Arg/Arg, %	47,4	31,7	45,1	33,3	44
Arg/Gln, %	41,2	51,9	47,3	52,3	48
Gln/Gln, %	11,4	16,5	7,7	14,4	8
Аллель Arg, %	68	57,6	70,9	59,4	68
Аллель Gln, %	32	42,4	29,1	40,6	32

Таблица 2

Результаты сравнительного распределения исследуемых генотипов гена *XRCC1* среди групп пациентов в соответствии с аддитивной моделью (OR; 95% CI)

Группы сравнения	Генотип			p
	Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	
Контроль – ХМЛ	0,51 (0,28–0,94)	1,54 (0,86–2,74)	1,53 (0,67–3,51)	< 0,04
Контроль – ХМЛ резистентные к иматинибу	0,37 (0,15–0,89)	1,83 (0,83–4,05)	1,79 (0,62–5,17)	< 0,03
Контроль – ЭТ	0,56 (0,33–0,93)	1,56 (0,94–2,59)	1,31 (0,61–2,78)	< 0,05
ИП – ЭТ	0,5 (0,2–1,23)	0,82 (0,48–1,40)	1,64 (0,95–2,84)	< 0,04

Результаты

Полученные результаты представлены в табл. 1–3. Распределение частот полиморфных вариантов Arg399Gln в гене *XRCC1* среди контрольной группы соответствует закону независимого распределения Харди–Вейнберга и средним значениям по распространенности изучаемого полиморфизма данного гена в европейской популяции [2, 3].

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости минорного аллеля исследованного гена как у больных ХМЛ, так и у больных ЭТ (см. табл. 2). Максимальная частота носительства аллеля Gln наблюдалась у пациентов с резистентной к ингибиторам тирозинкиназы формой ХМЛ, что согласуется с данными [15]. Больные МФ по распределению исследуемых полиморфизмов значимо не различались от группы здоровых лиц и от больных ИП.

Обсуждение

Пониженная способность к репарации разрывов ДНК у носителей минорного аллеля Gln399 гена *XRCC1* в большей мере способствует возникновению соматических мутаций и формированию Рн-хромосомы. Одновременно этот вариант полиморфизма способствует большей нестабильности генома клеток ХМЛ и их эволюции в резистентную к терапии форму.

Полученные данные могут быть объяснены также разным функциональным вкладом активности продукта гена *XRCC1* на разных этапах дифференцировки клеток костного мозга. Наблюдаемые значимые отличия в частоте встречаемости минорного аллеля исследуемого генетического полиморфизма между больными ХМЛ и ЭТ, с одной стороны, и больными ИП – с другой, очевидно, отражают различную вовлеченность гена *XRCC1* в контроль восстановления повреждений ДНК клеток-предшественниц гранулоцитарного мегакариоцитарного ряда и эритроидного ростка костного мозга. Вероятно, в клетках-предшественницах трансформированного клона при ИП ген *XRCC1* не лимитирует процесс репарации ДНК.

В нашей выборке не выявлено существенных различий в уровне аллельной нагрузки мутации V617F *JAK2* среди пациентов с разными генотипами в области исследуемого полиморфизма Arg399Gln гена *XRCC1* при Рн-негативных хронических миелоидных неоплазмах (см. табл. 3).

Отсутствие зависимости уровня аллельной нагрузки мутации V617F *JAK2* от полиморфных вариантов Arg399Gln *XRCC1* противоречит гипотезе о влиянии данного полиморфизма на процесс потери гетерозиготности соматической мутации V617F *JAK2*, характерной для развития ИП, но не ЭТ.

Отсутствие ассоциации полиморфизма Arg399Gln *XRCC1* с хронической фазой ХМЛ, полученное авторами в исследованиях у 182 больных ХМЛ турецкой популяции [14], может объясняться различиями в национальности, условиях и образе жизни включенных в исследование пациентов. Проживание в зонах повышенного радиационного фона, курение, бытовые и производственные интоксикации, более характерные для населения промышленных сибирских регионов, могут выступать факторами, дополнительно провоцирующими усиленную нагрузку на ферментативные системы репарации ДНК, повышающие в том числе вероятность развития ХМЛ и ЭТ у наших пациентов с ослабленным полиморфным вариантом гена *XRCC1*.

Таким образом, обнаруженные различия частот встречаемости различных генотипов полиморфизма Arg399Gln в гене *XRCC1* при ХМЛ, ЭТ и ИП свидетельствуют о специфическом значении продукта данного гена в контроле дифференцировки клеток-предшественниц гранулоцитарного, мегакариоцитарного и эритроидного ростков. Определение полиморфизма Arg399Gln в гене *XRCC1*

Таблица 3

Аллельная нагрузка мутации V617F *JAK2* у пациентов с разными вариантами генотипов в области полиморфизма Arg399Gln гена *XRCC1*; Me (C₂₅–C₇₅), %

Генотип <i>XRCC1</i>	Все пациенты с мутацией V617F <i>JAK2</i>	В том числе больные		
		ИП	ЭТ	МФ
Arg/Arg	45,5 (26–66,3)	52 (29,9–66,3)	28,5 (16,9–45,5)	79,3 (42,9–91)
Arg/Gln	41,6 (22,8–62,4)	51,9 (35,8–75,7)	28 (17,2–46,8)	63,4 (47,5–97,5)
Gln/Gln	44,2 (31,3–50,7)	42,9 (28,7–52)	42,9 (34,8–47,8)	46 (28,2–70,5)

может быть полезно в комплексной оценке риска и прогноза развития ХМЛ и ЭТ. Вместе с тем молекулярные механизмы обнаруженного феномена требуют дальнейшего изучения.

Финансирование. Настоящее исследование проведено в рамках бюджетных программ НИР ФГБУН КНЦ СО РАН и СФУ. Дополнительная частичная финансовая поддержка была получена от региональной общественной организации РОО «Красноярская краевая ассоциация медицинских лабораторий диагностики».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК *XRCC1* с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58(1): 10–4.
- Горбенко А.С., Бахтина В.И., Шевчук Д.В., Васильев Е.В., Москов В.И., Виноградова Е.Ю. и др. Исследование полиморфизма гена Arg399Gln *XRCC1* у пациентов с хроническим лимфолейкозом. *Сборник тезисов 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*. 2014; Т.2: 92.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Thompson L.H., Brookman K.W., Jones N.J., Allen S.A., Carrano A.V. Molecular cloning of the human *XRCC1* gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange. *Mol. Cell Biol.* 1990; 10(12): 6160–71.
- Hu J.J., Smith T.R., Miller M.S., Lohman K., Case L.D. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Environ. Mol. Mutagen.* 2002; 39(2–3): 208–15.
- 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; 14(7): 1810–8.
- Huang G., Cai S., Wang W., Zhang Q., Liu A. Association between *XRCC1* and *XRCC3* polymorphisms with lung cancer risk: a meta-analysis from case-control studies. *PLoS One*. 2013; 8(8): e68457. doi: 10.1371/journal.pone.0068457.
- Hong Y.C., Lee K.H., Kim W.C., Choi S.K., Woo Z.H., Shin S.K., et al. Polymorphisms of *XRCC1* gene, alcohol consumption and colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2005; 116(3): 428–32.
- Hung R.J., Hall J., Brennan P., Boffetta P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HUGO review. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162(10): 925–42.
- Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. Association of Polymorphism Arg399Gln *XRCC1* DNA repair gene with the risk of high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2013; 58(1): 10–4. (in Russian).
- Matsuoka K., Hamajima N., Suzuki R., Andoh M., Nakamura S., Seto M., et al. Lack of association between DNA base excision repair gene *XRCC1* Gln399Arg polymorphism and risk of malignant lymphoma in Japan. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2004; 149(1): 77–80.
- Kim H.N., Kim N.Y., Yu L., Kim Y.K., Lee I.K., Yang D.H., et al. Polymorphisms in DNA repair genes and MDR1 and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(4): 6703–16. doi:10.3390/ijms15046703.
- Duman N., Aktan M., Ozturk S., Palanduz S., Cakiris A., Ustek D., et al. Investigation of Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms of the *XRCC1* (x-ray cross-complementing group 1) gene and its correlation to sister chromatid exchange frequency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2012; 16(4): 287–91. doi: 10.1089/gtmb.2011.0152.
- Ganster C., Neesen J., Zehetmayer S., Jäger U., Esterbauer H., Mannhalter C., et al. DNA repair polymorphisms associated with cytogenetic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009; 48(9): 760–7. doi: 10.1002/gcc.20680.
- Gorbenko A.S., Bakhtina V.I., Shevchuk D.V., Vasiliev E.V., Moskov V.I., Vиноградова Е.Ю. Investigation of gene polymorphism Arg399Gln *XRCC1* in patients with chronic lymphocytic leukemia. Abstracts of the 8th all-Russian scientific-practical conference with international participation “Molecular diagnosis of 2014”. 2014; vol. 2: 92. (in Russian).
- Seedhouse C., Bainton R., Lewis M., Harding A., Russell N., Das-Gupta E. The genotype distribution of the *XRCC1* gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia. *Blood*. 2002; 100(10): 3761–66.
- Deligezer U., Akisik E.E., Dalay N. Lack of Association of *XRCC1* codon 399Gln polymorphism with chronic myelogenous leukemia. *Anticancer Res.* 2007; 27(4B): 2453–6.
- Annamaneni S., Gorre M., Kagita S., Addepalli K., Digumarti R.R., Satti V., et al. Association of *XRCC1* gene polymorphisms with chronic myeloid leukemia in the population of Andhra Pradesh, India. *Hematology*. 2013; 18(3): 163–8.
- Du L., Liu Y., Xue P., Song C., Shen J., He Q., et al. The Arg399Gln polymorphism in the *XRCC1* gene is associated with increased risk of hematological malignancies. *Tumour Biol.* 2015; 36(6): 4545–54. doi: 10.1007/s13277-015-3099-6.

Поступила 10.05.16

Принята к печати 17.07.16