

УДК: 616.441, 006.6: 575.113.2

В. М. Шкарупа<sup>1</sup>✉, С. О. Генік-Березовська<sup>2</sup>, В. О. Паламарчук<sup>3</sup>, В. В. Тально<sup>1</sup>,  
С. В. Клименко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

<sup>2</sup>ДУ “Інститут спадкової патології НАМНУ”, вул. Лисенка, 31а, м. Львів, 79000, Україна

<sup>3</sup>Український науково-практичний Центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13-а, м. Київ, 01021, Україна

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕПАРАЦІЇ ДНК *XRCC1* ТА *XPB* ТА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

**Метою** роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму генів репарації *XRCC1* Arg399Gln та *XPB* Lys751Gln у хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та у хворих без впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) в анамнезі.

**Матеріали і методи.** Визначення поліморфізму генів *XRCC1* Arg399Gln та *XPB* Lys751Gln проводилось шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 102 хворих на РЩЗ: 38 осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (учасники ліквідації наслідків аварії, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами), 64 особи без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі та 41 особа контрольної групи жителів України без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розрахунку відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Білорусії, Польщі.

**Результати.** При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму *XRCC1* у радіаційно-експонованих осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алеля *XRCC1* Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ, виявився достовірно підвищеним: OR = 4,14, p = 0,001 (CI 95 % 1,72–9,93). У гомозиготних носіїв мінорних алелей гена *XPB* Lys751Gln, які зазнали впливу ІВ, виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 3,30, p = 0,05 (CI 95 % 0,82–14,14) порівняно з контрольною групою української популяції.

**Висновки.** Носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1* Gln399Gln та *XPB* Gln751Gln є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов впливу іонізуючого випромінювання в дослідженій групі української популяції.

**Ключові слова:** поліморфізм генів *XRCC1* та *XPB*, рак щитоподібної залози, аварія на Чорнобильській АЕС.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 552–571.*

✉ Шкарупа Володимир Миколайович, e-mail: shkarupa\_vlad@bigmir.net

V. M. Shkarupa<sup>1</sup>✉, S. O. Henyk-Berezovska<sup>2</sup>, V. O. Palamarchuk<sup>3</sup>, V. V. Talko<sup>1</sup>, S. V. Klymenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Melnikov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Institute of Hereditary Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv 79000, Lysenka 31A

<sup>3</sup>Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13 a, m. Kyiv, 01021, Ukraine

## Research of DNA repair genes polymorphism *XRCC1* and *XPB* and the risks of thyroid cancer development in persons exposed to ionizing radiation after Chernobyl disaster

The **aim** of this work was to determine and compare the features of DNA repair gene *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln polymorphisms in patients with thyroid cancer (TC), who were exposed to ionizing radiation (IR) as a result of the Chernobyl disaster, and in patients without exposure to ionizing radiation in history.

**Materials and methods.** Determination of gene *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln 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 (members of the accident, and evacuees and residents from controlled areas contaminated with radionuclides), 64 individuals without exposure to ionizing radiation in history and 41 persons residents of Ukraine without cancer pathology in the control group. For comparison of the data on spontaneous and radiation-associated thyroid cancer and settlement of allele frequencies differences and risk of cancer pathology were used the literature data on control groups of populations of Russia, Belarus and Poland.

**Results.** 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). In homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB* Lys751Gln, exposed to IR, revealed increased risk of thyroid cancer: OR = 3.30,  $p = 0.05$  (CI 95 % 0.82-14.14), when compared with the control group of Ukrainian population.

**Conclusions.** The carriage of homozygous minor allele Gln399Gln *XRCC1* and *XPB* Gln751Gln of DNA repair genes is a risk factor for thyroid cancer under the influence of ionizing radiation in research group of Ukrainian population.

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

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:552-571.*

### ВСТУП

Захворюваність на рак щитоподібної залози (РЩЗ) в Україні становить близько 1,5 % від усіх злоякісних пухлин, а за даними Національного канцер-реєстру України у 2014 році захворюваність на РЩЗ становила 5,1 випадку на 100 тис. населення. Щороку реєструють у середньому до 2–2,2 тис. нових випадків [1, 2].

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 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, необхідне подальше спостереження за контингентами постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Реакція організму людини на радіаційний вплив визначається багатьма факторами, в т.ч. індивідуальною

### INTRODUCTION

The incidence of thyroid cancer (TC) in Ukraine is about 1.5 % of all malignant tumors, and according to the National Cancer Register of Ukraine in 2014 the incidence of thyroid cancer was 5.1 cases per 100 thousand population. Each year, is recording an average of 2–2.2 thousand new cases [1, 2].

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, should be provide further observation on contingents affected by the Chernobyl disaster.

The reaction of human organism to radiation exposure is determined by many factors, includ-

радіочутливістю, одним з критеріїв якої є ризик розвитку злоякісних новоутворень, пов'язаний з дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Вважають, що індивідуальна радіочутливість має мультифакторіальну природу і значною мірою визначається генетичними особливостями, серед яких важливу роль відіграють поліморфні варіанти генів-модифікаторів, ефект яких модулюється факторами довкілля [3, 4]. Більшість з цих генів мають низьку пенетрантність по відношенню до злоякісних 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 генів-модифікаторів мають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в 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 [5]. Останнім часом значну увагу дослідників привертає взаємозв'язок поліморфізму генів репарації *XRCC1* та *XPB* з розвитком онкопатології. Ген *XRCC1* кодує регуляторний білок репарації, який не має ферментативної активності, але здійснює координуючу функцію, взаємодіючи з полі-АДФ-полімеразою, ДНК-лігазою 3, ДНК-полімеразою  $\beta$ , APE1 [6]. Найбільш дослідженими поліморфізмами гена *XRCC1* є *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln. Показано, що за умов дії іонізуючої радіації у гомозиготних носіїв поліморфного алелю *XRCC1* Gln399Gln швидкість репарації пошкоджень ДНК менша, ніж у гомозигот за домінантним алелем [7].

Показана асоціація носійства поліморфних алелей гена *XRCC1* з ризиком розвитку ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак) [8–10]. Поряд з тим, існують роботи в яких не виявлено подібних асоціацій [11, 12]. Мета-аналіз, проведений F-F. Wu та співавт. [13], показав відсутність зв'язку між поліморфізмами Arg399Gln, Arg280His, Arg194Trp гена *XRCC1* та ризиком розвитку РЩЗ.

Проте мета-аналіз, проведений С. Wang та співавт. [14], демонструє, що поліморфні варіанти гена *XRCC1* можуть бути пов'язані з ризиком розвитку раку щитоподібної залози, а саме, *XRCC1* Arg280His поліморфний варіант пов'язаний з підвищеним ризиком РЩЗ у кавказоїдів, поліморфний варіант Arg194Trp – з підвищеним ризиком РЩЗ у змішаній популяції, та поліморфний варіант Arg399Gln асоціюється з дос-

ing individual radiosensitivity (IRS), which caused the risk of malignancies associated with the impact of ionizing radiation (IR). It is considered, that IRS is a phenomenon of multifactorial nature and to much extent is determined by genetic characteristics, including polymorphic variants of genes modifiers, the effect of which is modulated by environmental factors [3, 4]. Most of these genes have low penetrance in relation to cancer, but the frequency of its 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, carcinogens, xenobiotics, etc..) and internal events (replication errors), and removal by apoptosis cells, which genetic system can not be restore [5]. Recently, considerable attention of researchers is attracted by correlation of polymorphism of DNA repair genes *XRCC1* and *XPB* with development of cancer pathology. *XRCC1* gene 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  $\beta$ , APE1 [6]. The most studied polymorphism of *XRCC1* gene are *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln. It is shown that in conditions of ionizing radiation in homozygous carriers of polymorphic allele *XRCC1* Gln399Gln, speed of repair DNA damage is less than in homozygotes for the dominant allele [7].

There was shown association between polymorphic allele carriers of *XRCC1* gene with the risk of a number of malignant tumors (breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer) [8–10]. At the same time, there are studies, which did not found similar associations [11, 12]. A meta-analysis by Wu F-F et al. [13] showed no association between polymorphisms Arg399Gln, Arg280His, Arg194Trp *XRCC1* gene and risk of thyroid cancer.

However, a meta-analysis by C. Wang et al. [14] shows that polymorphic variants of *XRCC1* gene may be associated with the risk of thyroid cancer, namely, *XRCC1* Arg280His polymorphic variant associated with increased risk of thyroid cancer in Caucasian, polymorphic variant Arg194Trp with increased risk of thyroid cancer in the mixed population and Arg399Gln polymorphic variant is associated

товірним зниженням ризику РЩЗ. Дослідження групи вчених в Китаї виявили достовірне підвищення ризику виникнення раку щитоподібної залози у носіїв поліморфних варіантів генів *XRCC1* Arg194Trp та *XRCC3* Thr241Met, особливо ця залежність виражена у прихильників паління та алкоголізму [15]. Інші поліморфні варіанти гена *XRCC1* c.482C>T та c.1686C>G пов'язані з ризиком розвитку раку легень у китайській популяції [16]. В роботі N.M. Akulevich та співавт. [17] виявлено, що незалежно від радіаційного впливу, поліморфізм *XRCC1* Arg399Gln пов'язаний зі зменшенням ризику розвитку папілярної карциноми в мультиплікативній та домінантній моделях. За результатами мета-аналізу 38 досліджень Z. Hu та співавт. [18] приходять до висновку, що асоціації поліморфізму гена *XRCC1* Arg399Gln і Arg280His з ризиком розвитку онкопатології залишаються радше суперечливими, ніж переконливими.

Продукт гена *XPB* функціонує як допоміжний фактор РНК-полімерази II. Крім цього він є необхідним в ексцизійній репарації нуклеотидів. Багатоплановість ролі білка *XPB* в процесах транскрипції і репарації ДНК підкреслюється значенням поліморфного статусу цього гена у схильності до онкопатології [19]. *XPB* є важливим компонентом нуклеотидної ексцизійної репарації (NER) і здатен протидіяти радіаційно-індукованим пошкодженням ДНК [20]. За останніми дослідженнями, ген *XPB* локалізується у внутрішніх мембранах мітохондрій та відіграє вирішальну роль у забезпеченні мітохондріальної стабільності генома шляхом сприяння ефективній репарації окисного пошкодження ДНК в мітохондріях [21].

Носійство поліморфних алелей цього гена збільшує ризик розвитку раку молочної залози [22], раку легень [23], раку простати [24], колоректального раку [25].

За результатами мета-аналізу літературних джерел L. Qiu та співавт. [22] приходять до висновку, що *XPB* є низькопенетрантним фактором ризику розвитку раку молочної залози. У дослідженні, проведеному в Китаї, встановлено, що деякі поліморфні гетерозиготні варіанти гена *XPB* є протекторними у розвитку раку молочної залози, інші ж — пов'язані зі збільшенням ризику захворювання [26].

За даними науковців з Індії, у носіїв рецесивних гомозиготних варіантів гена *XPB*, Asn312Asn та Gln751Gln, виявлено статистично вірогідне підвищення захворюваності на рак шлунка, також встановлено достовірне збільшення частоти цих мінорних алелей Gln та Asn у досліджуваній групі хворих на рак шлунка [27]. В дослідженні А.А. Чумака та співавт. [28] не виявлено розбіжностей у розподілі

with a significant decrease in the risk of thyroid cancer. Scientists in China have discovered a significant increased risk of thyroid cancer in carriers of polymorphic variants of genes *XRCC1* Arg194Trp and *XRCC3* Thr241Met, this dependence is especially pronounced in the supporters of smoking and alcoholism [15]. Other polymorphic variants of gene *XRCC1* c.482C>T and c.1686C>G associated with the risk of lung cancer in Chinese population [16]. N.M. Sakulevich et al. [17] found, that regardless of radiation exposure, polymorphism *XRCC1* Arg399Gln related to reduced risk of papillary carcinoma in dominant and multiplicative models. According to the results of a meta-analysis of 38 studies, Z. Hu et al. [18] conclude, that the association of polymorphisms Arg399Gln and Arg280His of gene *XRCC1* with the risk of developing cancer remains more controversial than convincing.

*XPB* gene product functions as an auxiliary factor of RNA polymerase II. In addition, it is necessary to nucleotide excision repair. *XPB* protein multiplicity role in transcription processes and DNA repair status underlines the value of a polymorphic gene in a susceptibility to cancer pathology [19]. *XPB* is an important component of nucleotide excision repair (NER) and is able to resist radiation-induced DNA damage [20]. According to recent research *XPB* gene is localized in the inner mitochondrial membrane and plays a crucial role in the mitochondrial genome stability by facilitating the efficient repair of oxidative DNA damage in mitochondria [21].

The carriage of polymorphic alleles of this gene increases the risk of breast cancer [22], lung cancer [23], prostate cancer [24], colorectal cancer [25].

According to the results of a meta-analysis, L. Qiu et al. [22] conclude that *XPB* is a low penetrance risk factor for breast cancer. In a study conducted in China was found, that some of heterozygous polymorphic variants of *XPB* gene are protective in the development of breast cancer, others — associated with an increased risk of the disease [26].

According to scientists from India, in homozygous carriers of the recessive gene variants of *XPB* Asn312Asn and Gln751Gln was found statistically significant increase in the incidence of gastric cancer, also found a significant increase in the frequency of minor alleles Gln and Asn in the studied group of patients with gastric cancer [27]. A.A. Chumak et al. [28] found no differences in the distribution of



окремих варіантів гена *XPB* у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, залежно від радіаційного анамнезу, але показана асоціація між Gln751Gln генотипом гена *XRCC1* у хворих та її розвитком. Разом з тим, не виявлено асоціації поліморфізму гена *XPB* з ризиком колоректального раку у Польській популяції [29].

Таким чином, роль зазначених поліморфізмів в патогенезі злоякісних новоутворень залишається неоднозначною. Одні й ті ж самі алелі поліморфних генів *XRCC1* та *XPB* можуть мати як проонкогенний, так і протекторний ефект, залежно від етнічної належності популяції, типу тканини, з якої розвивається пухлина, впливу екологічних факторів довкілля. За вказаних причин, дані літератури щодо ролі поліморфних варіантів генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* в ризику розвитку раку і пухлинній прогресії, особливо на тлі впливу ІВ, є неоднозначними і потребують подальших досліджень.

## МЕТА

Метою роботи було визначити та порівняти особливості поліморфізму генів репарації *XRCC1* Arg399Gln та *XPB* Lys751Gln 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 ТА МЕТОДИ

Визначення поліморфізмів генів білків репарації ДНК проведено у 102 хворих на РЩЗ. Діагноз РЩЗ встановлювали у відділеннях ендокринології, хірургії радіоіндукованої патології ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України” (ННЦРМ) та відділенні хірургії Українського науково-практичного Центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ ТЕОіТ). Стадію захворювання представляли за TNM класифікацією, враховували форми РЩЗ — медулярну, фолікулярну та папілярну. Вплив ІВ в анамнезі захворювання був наявний у 38 хворих. Ці хворі входили до двох груп обстеження: I група — учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА), 10 хворих; II група — евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 28 хворих. До III групи входили хворі на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі — 64 особи. Незначний відсоток випадків РЩЗ в структурі онкозахворювань був однією з причин малої кількості вибірки I групи дослідження. Для оцінки частот поліморфних алелей і ризиків розвитку онкопатології вона виявилася недостатньо репре-

certain *XPB* gene variants in patients with chronic lymphocytic leukemia, depending on the radiation history, but association between Gln751Gln genotype of *XRCC1* gene in the patients and disease development. However, no association was found between *XPB* gene polymorphisms and risk of colorectal cancer in the Polish population [29].

Thus, the role of these polymorphisms in the pathogenesis of malignant tumors remains controversial. One and the same alleles of polymorphic genes *XRCC1* and *XPB* 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. For these reasons, the literature data on the role of polymorphisms of DNA repair gene variants *XRCC1* and *XPB* in cancer risk and tumor progression, especially under the impact of IR, is ambiguous and need further research.

## OBJECTIVE

The aim of this work was to determine and compare the features of DNA repair genes *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln polymorphisms in thyroid cancer patients, who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chornobyl disaster, and in patients with no radiation exposure in history.

## MATERIALS AND METHODS

Determination of gene polymorphisms was performed in 102 patients with thyroid cancer. The diagnosis of thyroid cancer set in the offices of Endocrinology and Surgery of Radiation-induced Pathology NRCRM and Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine. Stage of disease represented by TNM classification, took into account the form of thyroid cancer — medullary, papillary and follicular. Impact of IR in the disease history was present in 38 patients. Among them, the members of the accident (clean up workers), 10 patients, (I group); evacuees and residents from controlled areas contaminated with radionuclides, 28 patients, (II group). To the third (III) group entered patients with thyroid cancer without impact of IR in history — 64 people. A small percentage of cases of thyroid cancer in the structure of cancer was one of the reasons for the small number of samples of I group. Since the size of I group is not representative to assess the frequency of polymorphic alleles and the risk of cancer, we combined

зентативною. Тому при аналізі ми також об'єднували I і II групи в групу хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС. Контрольна група була відібрана в українській популяції та становила 41 особу без онкопатології. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ і розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Беларусі та Польщі [5, 17, 29]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XRCC1* – дані літератури щодо жителів умовно чистих та радіаційно-забруднених територій Російської Федерації та Беларусі без онкопатології (радіаційно-експонованих і без впливу ІВ в анамнезі – 198 осіб) [17]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XPB* – дані літератури щодо опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (148 осіб) [5] та представників польської популяції без онкопатології (100 осіб) [29].

Метод визначення поліморфізмів генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB*. Геномна ДНК екстрагувалась із мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Україна) згідно з інструкцією виробника. Для визначення поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln використовували таку послідовність праймерів: прямий (5'-TCAAACATCCTGTCCCTACT-3') і зворотний (5'-CTGCGATTAAAGGCTGTGGA-3'). ПЛР здійснювали в кінцевому об'ємі 20 мкл, який містив приблизно 20 нг досліджуваного ДНК, 10,0 пмоль кожного із 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 10 Од рестриктази PstI (CTGCA↓G) протягом 16 годин за температури 37°C для визначення наявності додаткового сайту рестрикції, який присутній у поліморфному варіанті. Кінцевий продукт ПЛР візуалізували при електрофорезі в 3 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм протягом 30 хв при напрузі 70 V. За відсутності поліморфізму утворювались 2 смуги розрізаного продукту ПЛР реакції 110 та 234 п.н. За наявності поліморфізму у 2 алелях спостерігали три смуги: 110 п.н., 63 п.н. та 171 п.н. Гетерозиготний варіант проявлявся присутністю 4 смуг – 63, 110, 171 та 234 п.н.

first and second groups of patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR after Chornobyl accident. The control group was selected in Ukrainian population and accounted 41 person without cancer. For comparison of the data on spontaneous and radiation-associated thyroid cancer and settlement of allele frequencies differences and risk of cancer were used the literature data on control groups of populations of Russia, Belarus and Poland [5, 17, 29]. In assessing the risks of polymorphism *XRCC1* – literature data on residents of relatively clean and radiation-contaminated areas of Belarus and the Russian Federation without cancer (radiation-exposed and without the influence of IR in history – 198 people) [17]. In assessing the risks of polymorphism *XPB* – literature data about healthy exposed workers of Siberian chemical plant, Russian Federation (148 persons) [5] and representatives of the Polish population without cancer (100 people) [29].

The method of determining polymorphisms of DNA repair genes *XRCC1* and *XPB*. Genomic DNA was extracted of peripheral blood mononuclear cells using DNA isolation kit NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Ukraine) according to the manufacturer's instructions. To determine the *XPB* Lys751Gln were used primers: direct (5'-TCAAACATCCTGTCCCTACT-3') and reverse (5'-CTGCGATTAAAGGCTGTGGA-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. For amplification was used reagent kit for polymerase chain reaction (PCR) of DNA amplification GenPak®PCR Core (Neogene, Ukraine), 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 restriction PstI (CTGCA↓G) at 37°C for 16 hours to determine additional restriction site, that is present in polymorphic variants. Split PCR product was subjected to electrophoresis in 3 % agarose gels with ethidium bromide staining for 30 min. at a voltage of 70 V. In the absence of polymorphisms formed two bands cut product PCR reaction of 110 bp and 234. If polymorphism present, in 2 alleles observed three bands of 110 bp, 63 bp and 171 bp. Heterozygous variant manifested by the presence of four bands – 63, 110, 171 and 234 bp.

Для визначення *XRCC1* Arg399Gln використовували праймери: прямий (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTC-CA-3') і зворотний (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). Умови ампліфікації і склад реакційної суміші були такими, як і при визначенні поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln. Десять мікролітрів ПЛР продукту змішували з 5 мкл рестрикційної суміші, яка містила 10 Од рестриктази MspI (C↓CGG), у поліморфному варіанті сайт рестрикції відсутній і розщеплювали при 37 °C протягом 16 годин. Розщеплений ПЛР продукт піддавали електрофорезу в 3 % агарозному гелі як описано вище. У випадку наявності поліморфізму в обох алелях, продукт ПЛР розміром 616 п.н. залишається нерозщепленим. За відсутності поліморфізму продукт розщеплюється на 2 фрагменти розміром 376 і 240 п.н. Реакційну суміш без матриці використовували як негативний контроль, продукт ПЛР ампліфікації, який не піддавали дії рестриктази – як позитивний контроль. Гетерозиготний варіант проявлявся присутністю трьох смуг – 240, 376 та 616 п.н.

Частоту поліморфних алелів та відповідність розподілу генотипів визначали за рівнянням Харді-Вайнберга. Вираховували частоту алелів та генотипів. Відмінності між частотами алелів у різних групах та в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію  $\chi^2$  з поправкою Йетса на безперервність варіації та точного двостороннього критерію Фішера. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили, базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програм Statistica Base “Basic Statistical Analysis Methods”.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Lys751Gln гена *XPB* у осіб досліджених груп представлено в таблицях 1–2.

В загальній групі всіх обстежених, хворих на РЩЗ, незалежно від радіаційного анамнезу розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга. Аналіз проводили, базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними (див. табл. 1). Аналогічним чином проводили аналіз для інших груп. Узагальнені дані

To determine the *XRCC1* Arg399Gln were used primers: direct (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTC-CA-3') and reverse (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). Terms of amplification and composition of the reaction mixture were the same as in determining gene polymorphism of *XPB* Lys751Gln. Ten microliter of PCR product was mixed with 5 ml restriction mixture, containing 10 units restriction MspI (C↓CGG), in polymorphic variants the restriction site was absent, and digested at 37°C for 16 hours. Split PCR product was subjected to electrophoresis in 3 % agarose gel as described above. In case of polymorphism in both alleles, PCR product size 616 bp remains unsplit. In the absence of polymorphism, 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.

Polymorphic alleles frequency and genotypes distribution was assessed according for Hardy-Weinberg equation (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Frequency of alleles and genotypes was calculated. Differences between the alleles frequencies in different groups and distribution of genotypes frequency was calculated using  $\chi^2$  test Yates' correction for continuity and exact two-sided Fisher criterion. Compliance with the distribution frequency of genotypes Hardy-Weinberg equilibrium was assessed by comparing the expected and empirical frequency of genotypes. Analysis was performed based on theoretical calculations of the expected distribution of each of three genotypes, based on the assumption that other two entries are accurate (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). 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 Lys751Gln *XPB* gene in patients of studied groups are presented in Tables 1–2.

In the total group of patients with for thyroid cancer, regardless of history of radiation impact, the distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg equation. The analysis was performed based on theoretical calculations of the expected distribution of each of the three genotypes, based on the assumption that the other two entries are accurate (see Table 1). Similarly, analysis carried out for

## Таблиця 1

Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB*, аналіз відповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга та визначення частоти варіантного алеля гена *XPB* серед всіх обстежених осіб, хворих на РЩЗ (n = 102)

**Table 1**

The distribution of certain gene polymorphisms Lys751Gln *XPB*, analysis of the distribution of genotypes according Hardy-Weinberg equation and determining the frequency of the variant allele of the gene *XPB* among all surveyed individuals with thyroid cancer (n = 102)

Генотип	Експериментальні	Очікувані	$\chi^2$ , p	Частота алеля p	Частота алеля q (V**)
Genotype	Experimental	Expected	$\chi^2$ , p	Frequency of allele p	Frequency of allele q (V**)
Гомозиготи / homozygotes Lys751 Lys	31	33,55	1,07; p > 0,05	0,57	0,43
Гетерозиготи / heterozygotes Lys751Gln	55	49,90			
Гомозиготи / homozygotes Gln 751Gln	16	18,55			
Аналізовані групи / analyzed groups	Lys751Lys	Lys751Gln	Gln751Gln	Варіанти частоти алеля p Frequency options of allele p	Варіанти частоти алеля q (V**) Frequency options of allele q (V**)
Lys751 Lys	47.27*	55	16	0,63	0,37
Lys751Gln	31	44.54*	16	0,58	0,42
Gln 751Gln	31	55	24.4*	0,53	0,47

Примітки. \* – теоретично очікуваний розподіл генотипу, за умови, що дані інших двох є точними (обраховано для кожного варіанту); \*\* – частота варіантного алеля.  
Notes. \* – theoretically expected genotype distribution, provided that the other two entries are accurate (calculated for each variant); \*\* – frequency of variant alleles.

## Таблиця 2

Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB*, частота варіантного алеля гена *XPB* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

**Table 2**

Distribution of individual gene polymorphisms Lys751Gln *XPB*, the frequency of the variant allele of the gene *XPB*, and the genotypes distribution matching equation Hardy-Weinberg among surveyed persons, the number of patients (%)

Група / group	XPB генотип / XPB genotype				$\chi^2$ , p
	Lys751Lys	Lys751Gln	Gln751Gln	V алель / allele	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102 All patients with thyroid cancer, n = 102	31 (30,39)	55 (53,92)	16 (15,69)	0,43	1,07; 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	11 (28,95)	17 (44,74)	10 (26,31)	0,49	0,49; p > 0,05
➢ хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10	1 (10)	3 (30,0)	6 (60)	0,75	0,40; 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	10 (35,71)	14 (50)	4 (14,29)	0,39	0,06; 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	20 (31,24)	38 (59,38)	6 (9,38)	0,39	3,91; p < 0,05
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	16 (39,02)	21 (51,21)	4 (9,75)	0,35	0,59; p > 0,05

аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Lys751Gln гена *XPB* та його відповідності рівнянню Харді-Вайнберга представлено в таблиці 2.

В групі обстежених, хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, розподіл генотипів відповідав рівнян-

other groups. Summary data analysis of the distribution of certain genotypes of polymorphisms Lys751Gln *XPB* gene and its compliance with the Hardy-Weinberg equation presented in Table 2.

In the group of patients with thyroid cancer, who were exposed to IR, the distribution of geno-



### Таблиця 3

Емпіричний та очікуваний розподіл генотипів поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB* у хворих на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі

Table 3

Empirical and expected distribution of genotypes of polymorphisms Lys751Gln in the *XPB* gene among patients with thyroid cancer without impact of IR in history

Генотип / genotype	Емпіричні / experimental	Очікувані / expected
Гомозиготи Lys751 Lys / homozygotes Lys751 Lys	20	23,77
Гетерозиготи Lys751Gln / heterozygotes Lys751Gln	38	30,47
Гомозиготи Gln 751Gln / homozygotes Gln 751Gln	6	9,77

### Таблиця 4

Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB*, частота варіантної алелі гена *XPB* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга за даними літератури [5, 29, 30, 31] (кількість хворих (%))

Table 4

The distribution of certain gene polymorphisms Lys751Gln *XPB*, the frequency of the variant allele of the gene *XPB* and the genotypes distribution matching equation Hardy-Weinberg according to the literature [5, 29, 30, 31], the number of patients (%)

Група	<i>XPB</i> генотип / <i>XPB</i> genotype				p
	Lys751Lys	Lys751Gln	Gln751Gln	V алель / allele	
Група опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (доза 0,11–1631,1 мЗв, медіана – 74 мЗв), n = 147 [5] A group of exposed healthy workers of Siberian chemical combine, Russian Federation (0,11–1631,1 mSv dose, the median – 74 mSv), n = 147 [5]	52 (35,7)	68 (46,36)	27 (18,37)	0,41	p > 0,05
Група осіб без онкопатології, Польща, n = 100 [29] A group of person without cancer pathology, Poland, n = 100 [29]	42 (42)	41 (41)	17 (17)	0,38	p > 0,05
Група здорових осіб, Швеція; n=162 [30] A group of healthy individuals, Sweden; n = 162 [30]	66 (40,7)	72 (44,4)	24 (14,8)	0,37	p > 0,05
Група здорових осіб, Велика Британія, n=73 [31] A group of healthy individuals, the United Kingdom, n=73 [31]	30 (41,1)	32 (43,8)	11 (15,1)	0,37	p > 0,05
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	16 (39,02)	21 (51,21)	4 (9,75)	0,35	p > 0,05

ню Харді-Вайнберга. Така відповідність спостерігалась як для хворих на РЩЗ, які входили до групи УЛНА, так і для групи хворих на РЩЗ інших категорій постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), незважаючи на малу чисельність зазначених груп (9,8 та 27,4 % від загальної кількості обстежених, відповідно). Навпаки, в групі хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі, яка за чисельністю складала 62,8 % обстежених, розподіл генотипів вірогідно не відповідав рівнянню Харді-Вайнберга (див. табл. 2). Слід зазначити, що отримані значення  $\chi^2 = 3,91$  знаходяться на межі критичного значення  $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$ , тому виявлена невідповідність може мати випадковий характер. Як видно з таблиці 3, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга може бути більша

types corresponded to Hardy-Weinberg equation. Such compliance was observed for patients with thyroid cancer, who were clean up workers and for other group of patients (evacuees and residents of contaminated territories), despite the small size of these groups (9.8 % and 27.4 % the total number of patients, respectively). Conversely, among patients with TC without influence of IR in history, which numbers was 62.8 %, the distribution of genotypes likely did not meet Hardy-Weinberg equation (see Table 2). It should be noted, that the values obtained  $\chi^2 = 3.91$  on the verge of critical  $\chi^2 = 3.84$ , so the discrepancy found may be random. As shown in table 3, the basic factor of disparity of genotypes distribution to Hardy-Weinberg equation can be a greater amount of heterozygotes at

## Таблиця 5

Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *XPB* Lys751Gln між групами обстежених осіб

Table 5

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XPB* Lys751Gln between groups of surveyed persons

Група / groups	Частота варіантного алеля гена <i>XPB</i> Lys751Gln	
	Frequency of the variant allele of the gene <i>XPB</i> Lys751Gln	$\chi^2$ , p
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,49	$\chi^2 = 1,80$ ; p = 0,179
<ul style="list-style-type: none"> <li>хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10</li> <li>patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10</li> </ul>	0,75	не розраховували not counting
<ul style="list-style-type: none"> <li>хворі на РЩЗ - евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), n = 28</li> <li>patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28</li> </ul>	0,39	$\chi^2 = 0,001$ ; p = 0,977
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,39	-
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	0,35	$\chi^2 = 0,004$ ; p = 0,948

Примітка. \* – вірогідність відмінностей між показниками порівняно з групою хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі.

Note. \* – the likelihood of differences between indicators compared with the group of patients with TC without the influence of IR in history.

кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів у дослідженій групі.

Отримані дані порівнювали з даними літератури щодо розподілу генотипів поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB* (табл. 4).

Результати аналізу частот варіантного алеля гена *XPB* у досліджених групах представлені в таблиці 5.

Результати аналізу порівняння частот варіантного алеля гена *XPB* між дослідженими групами та даними літератури [5, 29] представлені в таблицях 6–7.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln751Gln (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ, була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (26,31 % та 9,38 % відповідно,  $\chi^2 = 5,17$ , p = 0,023). Частота носіїв Gln751Gln серед хворих на РЩЗ УЛНА була надзвичайно високою – 60 %, але внаслідок малої чисельності вибірки до інтерпретації отриманих результатів слід ставитися з обережністю. Частота цього генотипу в групі потерпілих інших категорій (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), хоча й була більшою, ніж у хворих без впливу ІВ в анамнезі (14,29 % та 9,38 % відповідно), проте, вірогідно не відрізнялась ( $\chi^2 = 0,11$ , p = 0,74). Причому частоти поліморфного алелю в цих групах були однакові (V = 0,37). Частота гомозиготних носіїв алелю Lys751Lys та гетерозигот Lys751Gln в усіх досліджених групах між собою вірогідно не відрізнялась. Порівняння контрольної групи з України та

proportionally less amount of homozygotes of both types in an study group.

The data were compared with literature data on the distribution of genotypes polymorphisms Lys751Gln gene *XPB* (Table 4).

The analysis frequency of the variant allele of *XPB* gene in the studied groups are presented in Table 5.

The analysis comparing variant allele frequency of gene *XPB* between studied groups and the literature data [5, 29] are presented in Tables 6–7.

The frequency of homozygous allele carriers Gln751Gln (among all other genotypes) in thyroid cancer patients exposed to IR was significantly higher vs. such patients without IR impact in history (26.31 % and 9.38 % respectively,  $\chi^2 = 5.17$ , p = 0.023). Gln751Gln carrier frequency in the thyroid cancer patients – clean up workers was extremely high – 60 %, but due to small samples, to interpretation of this results should refer with a caution. Frequency of this genotype in a group of other categories of victims (evacuees and residents of contaminated territories), although was higher than in patients without influence of IR in history (14.29 % and 9.38 % respectively), but did not differ significantly ( $\chi^2 = 0.11$ , p = 0.74). Moreover, the frequency of polymorphic alleles in these groups was the same (V = 0.37). Frequency of homozygous carriers of allele Lys751Lys and heterozygotes Lys751Gln in all studied groups among themselves did not differ significantly. Compare of control

**Таблиця 6**

**Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алеля гена *XPB Lys751Gln* між групами обстежених осіб та даними літератури щодо слов'янських популяцій**

**Table 6**

**Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XPB Lys751Gln* between groups of surveyed persons and literature data on Slavic populations**

Групи обстежених / groups	Частота варіантного алеля гена <i>XPB Lys751Gln</i>		p
	Frequency of the variant allele of the gene <i>XPB Lys751Gln</i>		
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,49		p <sub>1</sub> = 0,28; p <sub>2</sub> = 0,22
➤ хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 ➤ patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10	0,75		не розраховували not counting
➤ 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	0,39		не розраховували not counting
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,39		p <sub>1</sub> = 0,78; p <sub>2</sub> = 0,83
Група опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (доза 0,11–1631,1 мЗв, медіана – 74 мЗв), n = 147 [5] A group of exposed healthy workers of Siberian chemical combine, Russian Federation (0.11–1631.,1 mSv dose, the median – 74 mSv), n = 147 [5]	0,41		-
Група осіб без онкопатології, Польща, n = 100 [29] A group of person without cancer pathology, Poland, n = 100 [29]	0,38		-

Примітки. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових опромінених працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація [5]; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою осіб без онкопатології, Польща [29].

Notes. p<sub>1</sub> – the likelihood of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy exposed workers of Siberian chemical combine, Russian Federation [5]; p<sub>2</sub> – the likelihood of differences between parameters of tested groups compared with a group of person without cancer pathology, Poland, [29].

контрольних груп за даними літератури виявило недостовірну різницю між ними: між групою опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату (Російська Федерація) та контрольною групою із України різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 1,72$ , p = 0,18). Різниця між групою осіб без онкопатології (Польща) та контрольною групою з України також була недостовірною ( $\chi^2 = 1,20$ , p = 0,27).

При порівнянні з даними літератури, у гомозиготних носіїв мінорних алелей гена *XPB Lys751Gln*, які зазнали впливу ІВ, не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 1,18, p = 0,28 (для порівняння використані дані роботи [5]). У осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелей гена *XPB Lys751Gln* також не асоціюється з ризиком виникнення РЩЗ: OR = 0,52, p = 0,17 (для порівняння використані дані роботи [29]). При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелей гена *XPB Lys751Gln*, які зазнали впливу ІВ, виявлено достовірне підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 3,30, p = 0,05 (CI 95 % 0,82–14,14). Такі результати можуть бути

group from Ukraine and control groups according to the literature data revealed no significant difference between the group of healthy exposed workers of Siberian Chemical combine (Russian Federation) and the control group from Ukraine ( $\chi^2 = 1.72$ , p = 0.18). Also, between a group of person without cancer (Poland) and the control group from Ukraine the difference was not significant ( $\chi^2 = 1.20$ , p = 0.27).

When compared to the literature data, homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB Lys751Gln*, exposed to IR, showed no increased risk of thyroid cancer: OR = 1.18, p = 0.28 (for comparison, data from [5]). Individuals without a history of exposure to IR, carriers of homozygous minor alleles of the gene *XPB Lys751Gln* also are not associated with the risk of thyroid cancer: OR = 0.52, p = 0.17 (for comparison, data from [29]). When compared with a control group of Ukrainian population in homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB Lys751Gln*, exposed to IR, found a significant increased risk of thyroid cancer: OR = 3.30, p = 0.05 (CI 95 % 0.82–14.14). These results may be due to

**Таблиця 7**

**Вірогідність відмінностей у частоті варіантного алеля гена *XPB Lys751Gln* між групами обстежених осіб та даними літератури [30, 31] щодо здорових осіб Західно-Європейських популяцій**

**Table 7**

**Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XPB Lys751Gln* between groups of surveyed persons and literature data [30, 31] on healthy people of Western European populations**

Групи обстежених / groups	Частота варіантного алеля гена <i>XPB Lys751Gln</i>		p
	Frequency of the variant allele of the gene <i>XPB Lys751Gln</i>		
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n = 38 Patients with thyroid cancer, who were exposed to the IR, n = 38	0,49		p <sub>1</sub> = 0,07; p <sub>2</sub> = 0,11
➤ хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 ➤ patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10	0,75		не розраховували not counting
➤ хворі на РЩЗ, інші категорії постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), n = 28 ➤ patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28	0,39		p <sub>1</sub> = 0,77; p <sub>2</sub> = 0,87
Хворі на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n = 64 Patients with thyroid cancer, without impact of IR in history, n = 64	0,39		p <sub>1</sub> = 0,75; p <sub>2</sub> = 0,80
Група здорових осіб, Швеція, n = 162 [30] A group of healthy individuals, Sweden, n = 162 [30]	0,37		-
Група здорових осіб, Велика Британія, n = 73 [31] A group of healthy individuals, the United Kingdom, n = 73 [31]	0,37		-

Примітки. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Швеція [30]; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Велика Британія [31].

Notes. p<sub>1</sub> – the likelihood of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, Sweden, [30]; p<sub>2</sub> – the likelihood of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, United Kingdom, [31].

зумовлені нечисленною контрольною групою з України. При порівнянні з контрольною групою української популяції у осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелей гена *XPB Lys751Gln* не асоціюється з ризиком виникнення РЩЗ: OR = 0,95, p = 0,94 (CI 95 % 0,21–4,38).

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Arg399Gln гена *XRCC1* у осіб досліджених груп представлено в таблицях 8–14. У загальній групі всіх обстежених, хворих на РЩЗ, незалежно від радіаційного анамнезу розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

Хоча в групі хворих на РЩЗ без факту впливу ІВ в анамнезі, розподіл генотипів вірогідно не відрізнявся від рівняння Харді-Вайнберга, отримані значення  $\chi^2 = 3,81$  знаходяться на межі критичного значення  $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$ , що вказує на тенденцію невідповідності. Як видно з таблиці 9, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів. Можливо, виявлена невідповідність може мати випадковий характер, обумовлений вищезазначеними особливостями вибірки.

insufficient quantity of control group from Ukraine. When compared with a control group of Ukrainian population in patients without a history of exposure to IR, carrier of homozygous minor alleles of the gene *XPB Lys751Gln* not associated with risk of thyroid cancer: OR = 0.95, p = 0.94 (CI 95 % 0.21–4.38).

The results of the distributions analysis of individual genotypes for polymorphisms Arg399Gln *XRCC1* gene in patients of studied groups are presented in Tables 8–14. In the total group of patients examined for thyroid cancer, regardless of history of radiation impact, the distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg equation.

Although in patients with TC without influence of IR in history, the distribution of genotypes not differed significantly from Hardy-Weinberg equation, the values  $\chi^2 = 3.81$  on the verge of critical  $\chi^2 = 3.84$ , indicating a trend of inconsistency. As shown in table 9, the basic factor of disparity of genotypes distribution to Hardy-Weinberg equation can be a greater amount of heterozygotes at proportionally less amount of homozygotes of both types in an study group. Perhaps detected discrepancy may be accidental, due to the aforementioned characteristics of the sample.



**Таблиця 8**

Розподіл окремих поліморфізмів Arg399Gln гена *XRCC1*, аналіз відповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга та визначення частоти варіантного алеля гена *XRCC1* серед всіх обстежених осіб, хворих на РЩЗ (n = 102))

**Table 8**

The distribution of certain gene polymorphisms Arg399Gln *XRCC1*, analysis of the distribution of genotypes according Hardy-Weinberg equation and determining the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* among all surveyed individuals with thyroid cancer (n = 102)

Генотип	Експериментальні	Очікувані	$\chi^2$ , p	Частота алеля p	Частота алеля q (V**)
Genotype	Experimental	Expected	$\chi^2$ , p	Frequency of allele p	Frequency of allele q (V**)
Гомозиготи / homozygotes Arg399Arg	30	31,85	0,55; p > 0,05	0,56	0,44
Гетерозиготи / heterozygote Arg399Gln	54	50,29			
Гомозиготи / homozygotes Gln399Gln	16	18,55			
Аналізовані групи / analyzed groups	Arg399Arg	Arg399Gln	Gln399Gln	Варіанти частоти алеля p Frequency options of allele p	Варіанти частоти алеля q (V**) Frequency options of allele q (V**)
Arg399Arg	40.5*	54	18	0,60	0,40
Arg399Gln	30	46.48*	18	0,56	0,44
Gln399Gln	30	54	24.3*	0,53	0,47

Примітки. \* – теоретично очікуваний розподіл генотипу, за умови, що дані інших двох є точними (обраховано для кожного варіанту) \*\* – частота варіантного алеля.  
Notes. \* – theoretically expected genotype distribution, provided that the other two entries are accurate (calculated for each variant); \*\* – frequency of variant alleles.

**Таблиця 9**

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

**Table 9**

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

Група	<i>XRCC1</i> генотип / <i>XRCC1</i> genotype				$\chi^2$ , p
	Arg399Arg	Arg399Gln	Gln 399Gln	V алель / 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, інші постраждали (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
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	9 (21,95)	24 (58,53)	8 (19,51)	0,49	1,2; p > 0,05

Аналіз даних літератури та співставлення з отриманими результатами показали, що частота варіантного алеля гена *XPB* Lys751Gln в II та III групах не відрізнялася від цього показника у осіб без онкопатології. Відмінності в частоті поліморфного алеля гена *XPB* Lys751Gln в об'єднаній групі осіб, які зазнали дії

Analysis of the literature and comparison of the results showed that the frequency of the variant allele of the gene *XPB* Lys751Gln in the II and III groups did not differ on this indicator in person without cancer. Differences in frequency of polymorphic allele of gene *XPB* Lys751Gln in united group of persons

## Таблиця 10

Емпіричний та очікуваний розподіл генотипів поліморфізмів Arg399Gln гена *XRCC1* у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі

Table 10

Empirical and expected distribution of genotypes of polymorphisms Arg399Gln in the *XRCC1* gene among patients with thyroid cancer without impact of IR in history

Генотип / genotype	Експериментальні / experimental	Очікувані / expected
Гомозиготи / homozygotes Arg399Arg	22	25,63
Гетерозиготи / heterozygotes Arg399Gln	37	29,74
Гомозиготи / homozygotes Gln399Gln	5	8,63

## Таблиця 11

Розподіл окремих поліморфізмів Arg399Gln гена *XRCC1*, частота варіантного алеля гена *XRCC1* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга за даними літератури [17, 32, 33], з якими проводилось порівняння (кількість хворих ( %))

Table 11

The distribution of certain gene polymorphisms Arg399Gln *XRCC1*, the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* and the genotypes distribution matching equation Hardy-Weinberg according to the literature [17, 32, 33], the number of patients ( %)

Група / group	<i>XRCC1</i> генотип / <i>XRCC1</i> genotype				$\chi^2$ , p
	Arg399Arg	Arg399Gln	Gln 399Gln	V алель / allele	
Група радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології, Беларусь Російська Федерація, (усереднена доза опромінення ЩЗ 41 мГр), n = 197 [17] Group of radiation-exposed residents of the Chornobyl zone without cancer pathology, Belarus, Russian Federation (average dose 41 mGy), n = 197 [17]	75 (38,1)	100 (50,7)	22 (11,2)	0,37	p > 0,05
Група осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація, n = 398 [17] Group of persons without impact of IR in history, without cancer pathology, Belarus, Russian Federation, n = 398 [17]	158 (39,7)	193 (48,5)	47 (11,8)	0,36	p > 0,05
Група здорових осіб, США, біла раса, n=169 [32] Group of healthy individuals, the United States, the white race; n = 169 [32]	65 (38,5)	83 (49,1)	21 (12,4)	0,37	p > 0,05
Група здорових осіб, Італія; n=124 [33] Group of healthy individuals, Italy; n=124 [33]	53 (42,7)	58 (46,8)	13 (10,5)	0,34	p > 0,05
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	9 (21,95)	24 (58,53)	8 (19,51)	0,49	1,2; p > 0,05

іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з III групою статистично недостовірні. Разом з тим, частота варіантного алеля гена *XRCC1* Arg399Gln була більшою як в I, так і в II групах, ніж в групі III (0,65; 0,54 та 0,37 відповідно).

Кількість гомозиготних носіїв варіантного алеля Gln399Gln гена *XRCC1* в I і II групах була більшою, ніж в III групі (50 %, 28,57 % та 7,81 %, відповідно). Отримані результати відрізняються від даних літератури щодо розподілу в групах здорових осіб. Так, частота гомозиготних носіїв Gln399Gln серед здорових осіб Європи та США коливається в межах від 7 до 12 % [32, 33]. За даними літератури, носійство мінорних алелей

exposed to IR as a result of the Chornobyl accident vs. the third group are statistically unreliable. However, the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1* Arg399Gln was higher both in I and in II groups vs. in group III (0.65, 0.54, and 0.37 respectively).

Number of homozygous carriers of variant allele Gln399Gln gene *XRCC1* in groups I and II was higher than in the group III (50.0; 28.57 % and 7.81 %, respectively). The results differ from the literature data on distribution in healthy individuals. Thus, the frequency of homozygous carriers Gln399Gln among healthy persons in Europe and the United States is 7–12 % [32, 33]. According to the literature data, car-

Таблиця 12

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

Table 12

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene Arg399Gln XRCC1 between groups of surveyed persons

Групи обстежених / groups	Частота варіантного алеля гена XRCC1 Arg399Gln Frequency of the variant allele of the gene XRCC1 Arg399Gln	$\chi^2$ , p	Критерій Фішера (двосторонній) Two-sided Fisher's exact test
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	$\chi^2 = 7,63$ ; p = 0,006	p = 0,009
<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10</li> <li>➢ patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10</li> </ul>	0,65	не розраховували not counting	не розраховували not counting
<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ хворі на РЩЗ, інші категорії постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), n = 28</li> <li>➢ patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28</li> </ul>	0,54	$\chi^2 = 4,55$ ; p = 0,034	p = 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	-	-
Контрольна група, Україна, n = 41 The control group, Ukraine, n = 41	0,49	$\chi^2 = 3,153$ ; p = 0,076	p = 0,126

Примітка. \* – вірогідність відмінностей між показниками порівняно з групою хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі.

Note. \* – the likelihood of differences between indicators compared with the group of patients with TC without the influence of IR in history.

цього гена збільшує ризик розвитку раку шлунка, раку молочної залози, колоректального раку [8–10].

Разом з тим, слід підкреслити, що величина вибірки I групи була недостатньою для коректного аналізу асоціації поліморфізму генів репарації з ризиком виникнення онкологічної патології. Результати, отримані для цієї групи, представлені лише для обговорення (оскільки вони істотно відрізнялись від даних літератури). Однією з причин виявлених відмінностей, крім недостатньої величини вибірки, могло бути й те, що серед гомозигот за поліморфними алелями досліджених генів у двох пацієнтів діагностовано медулярний РЩЗ, і у двох – фолікулярний РЩЗ, а існуючі дані літератури переважно стосуються осіб саме з папілярною формою РЩЗ. Враховуючи вищевказане, ми також проводили аналіз для групи осіб, які зазнали впливу ІВ (I і II групи). Частота варіантного алелю гена *XPB* Lys751Gln у осіб цієї групи, хоча й була підвищеною, порівняно з особами групи порівняння (0,49 та 0,39 відповідно), проте відмінності були недостовірними (p = 0,18). Частота варіантного алелю гена *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали впливу ІВ в анамнезі була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,57 та 0,37 відповідно, p = 0,006).

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln399Gln гена *XRCC1* (серед всіх інших генотипів) у хворих на

riage of minor alleles of this gene increases the risk of stomach, breast, and colorectal cancer [8–10].

However, it should be emphasized that the size of the I group was insufficient to properly analyze the association of polymorphisms repair genes with risk of cancer. The results obtained for this group are only for discussions (since they are significantly different from the literature). One of the reasons identified differences, except for insufficient quantities of the sample, could be that among homozygotes for the polymorphic alleles studied genes in two patients diagnosed medullary thyroid cancer, and in two – follicular cancer, and existing literature data mostly relate to people with papillary form of thyroid cancer. Taking into account foregoing, we conducted analysis for a group of persons exposed to IR (groups I and II). The frequency of variant alleles of the gene *XPB* Lys751Gln in persons of this group, although was increased compared with comparison group (0.49 and 0.39 respectively), but the differences were not significant (p = 0.18). The frequency of variant alleles of the gene *XRCC1* Arg399Gln in patients with thyroid cancer exposed to IR was significantly greater than in patients with thyroid cancer without affecting IR in history (0.57 and 0.37 respectively, p = 0.006).

The frequency of homozygous allele carriers Gln399Gln gene *XRCC1* (among all other genotypes)

### Таблиця 13

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алеля гена *Arg399Gln XRCC1* між групами обстежених осіб та даними літератури щодо слов'янських популяцій [17]

**Table 13**

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene *XRCC1 Arg399Gln* between groups of surveyed persons and literature data on Slavic populations [17]

Групи обстежених / groups	Частота варіантного алеля гена <i>XRCC1 Arg399Gln</i>		p
	Frequency of the variant allele of the gene <i>XRCC1 Arg399Gln</i>		
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 <sub>1</sub> = 0,001; p <sub>2</sub> = 0,0003	
➤ хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 ➤ patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10	0,65	не розраховували not counting	
➤ хворі на РЩЗ, інші категорії постраждалих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), n = 28 ➤ patients with thyroid cancer, evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine, n = 28	0,39	не розраховували not counting	
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 <sub>1</sub> = 0,85; p <sub>2</sub> = 0,97	
Група радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація, (усереднена доза опромінення 41 мГр), n = 197 [17] Group of radiation-exposed residents of the Chornobyl zone without cancer pathology, Belarus, Russian Federation (average dose 41 mGy), n = 197 [17]	0,37	-	
Група осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація, n = 398 [17] Group of persons without impact of IR in history, without cancer pathology, Belarus, Russian Federation, n = 398 [17]	0,36	-	

Примітки. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з даними літератури [17] щодо радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація; 2. p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з даними літератури [17] щодо осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Беларусь, Російська Федерація.

Notes. p<sub>1</sub> – probability of differences between parameters of tested groups compared with literature data [17] on radiation-exposed residents of the Chornobyl zone without cancer pathology, Belarus, Russian Federation; p<sub>2</sub> – probability of differences between parameters of tested groups compared with literature data [17] on group of persons without impact of IR in history, without cancer pathology, Belarus, Russian Federation.

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 алеля Gln399Gln гена *XRCC1* серед хворих на РЩЗ УЛНА була досить високою – 50 %, але з урахуванням малої чисельності вибірки, статистичні показники ми не розраховували. Частота осіб з цим генотипом в II групі (евакуйовані та мешканці радіаційно 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 контрольної групи із України та контрольних груп за даними літератури виявило недостовірну різницю між ними: між групою радіаційно-експонованих жителів Чорнобильської зони без онкопатології (Беларусь, Російська Феде-

in thyroid cancer patients exposed to IR was significantly higher vs. such patients without IR impact in history (34.11 % and 7.81 % respectively,  $\chi^2 = 11.43$ , p = 0.001). Frequency of allele Gln399Gln *XRCC1* gene carriers among the thyroid cancer patients, clean up workers was quite high – 50 %, but statistical indexes did not count because of small quantity of selection. Frequency of individuals with this genotype in the II main group (evacuees and residents of contaminated territories of Ukraine), was also significantly higher than in thyroid cancer patients without impact of IR in history (28.57 % and 7.81 %, respectively,  $\chi^2 = 6.92$ , p = 0.009). Frequency of homozygous carriers of allele Arg399Arg and heterozygotes in all studied groups did not differ significantly. Comparing the control group from Ukraine and control groups according to the literature revealed the unreliable difference between a group of radiation-exposed residents of Chornobyl zone without cancer (Belarus,



## Таблиця 14

Вірогідність відмінностей в частоті варіантного алеля гена Arg399Gln гена XRCC1 між групами обстежених осіб та даними літератури щодо здорових осіб з Європейської та Північно-Американської популяцій [32, 33]

Table 14

Probability of differences in the frequency of the variant allele of the gene XRCC1 Arg399Gln between groups of surveyed persons and literature data [32, 33] on healthy people of European and North American populations

Групи обстежених / groups	Частота варіантного алеля гена XRCC1 Arg399Gln	
	Frequency of the variant allele of the 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 <sub>1</sub> = 0,002; p <sub>2</sub> = 0,001
Хворі на РЩЗ, УЛНА, n = 10 Patients with thyroid cancer, clean up workers, n = 10	0,65	не розраховували not counting
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	0,54	p <sub>1</sub> = 0,03; p <sub>2</sub> = 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 <sub>1</sub> = 1,00; p <sub>2</sub> = 0,65
Група здорових осіб, США, біла раса; n = 169 [32] Group of healthy individuals, the United States, the white race; n = 169 [32]	0,34	-
Група здорових осіб, Італія; n = 124 [33] Group of healthy individuals, Italy; n = 124 [33]	0,34	-

Примітки. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, США [32]; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Італія [33].

Notes. p<sub>1</sub> – probability of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, the United States [32]; p<sub>2</sub> – probability of differences between parameters of tested groups compared with a group of healthy individuals, Italy [33].

рація) та контрольною групою з України різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 0,06$ ,  $p = 0,79$ ). Також при порівнянні групи осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, (Беларусь, Російська Федерація) та контрольної групою з України різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 0,15$ ,  $p = 0,69$ ).

При порівнянні з даними літератури щодо осіб без онкопатології [17], ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю XRCC1 Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ, в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR = 4,14,  $p = 0,001$  (CI 95 % 1,72–9,93). Разом з тим, при порівнянні з даними осіб без онкопатології, які проживають на умовно чистих територіях, наведеними в роботі [17], у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена XRCC1 Gln399Gln, які не зазнавали впливу ІВ, в нашому дослідженні не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 0,63,  $p = 0,47$  (CI 95 % 0,21–1,75). При порівнянні з контрольною групою української популяції у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена XRCC1 Gln399Gln, які зазнали впливу ІВ, не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 2,14,  $p = 0,14$  (CI 95 % 0,69–6,76). При порівнянні з контрольною групою української популяції, у осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомо-

Russia) and the control group from Ukraine the difference was not significant ( $\chi^2 = 0.06$ ,  $p = 0.79$ ). Also, when compared to individuals without the influence of IR in history, no cancer pathology (Belarus, Russia) and the control group from Ukraine the difference was not significant ( $\chi^2 = 0.15$ ,  $p = 0.69$ ).

When compared with literature data on individuals without cancer [17] the risk of thyroid cancer in homozygous minor allele carriers XRCC1 Gln399Gln in persons exposed to IR, in our study was significantly higher: OR = 4.14,  $p = 0.001$  (CI 95 1.72–9.93 %). However, when compared with the data of persons without cancer living in relatively clean territories listed in [17], in homozygous carriers of the minor allele of the gene XRCC1 Gln399Gln, not exposed to IR, in our study not found increased risk of thyroid cancer: OR = 0.63,  $p = 0.47$  (CI 95 % 0.21–1.75). When compared with a control group of Ukrainian population in homozygous carriers of the minor allele of the gene XRCC1 Gln399Gln, exposed to IR, increased risk of thyroid cancer: OR = 2.14,  $p = 0.14$  (CI 95 % 0.69–6.76) was not statistically significant. When compared with a control group of Ukrainian population, in patients without a history of exposure to IR, carriage of homozygous minor

зиготних мінорних алелей гена *XRCC1* Gln399Gln не асоціюється з ризиком виникнення РЩЗ: OR = 0,35,  $p = 0,07$  (CI 95 % 0,09–1,31).

## ВИСНОВКИ

1. Вперше в Україні визначені частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,49 та 0,57, відповідно) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,39 та 0,37, відповідно). Частота мінорного алелю гена *XRCC1* у осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі достовірно більша, ніж в групі порівняння ( $p = 0,006$ ).

2. При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму гена *XRCC1* у радіаційно-експонованих осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю гена *XRCC1* Gln399Gln у осіб, які зазнали впливу ІВ, виявився достовірно підвищеним: OR = 4,14,  $p = 0,001$  (CI 95 % 1,72–9,93). Для гомозиготних носіїв мінорних алелей гена *XRCC1* Gln399Gln, які не зазнавали впливу ІВ в анамнезі, не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гена *XRCC1* Gln399Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

3. У гомозиготних носіїв мінорних алелей гена *XPB* Lys751Gln, які зазнали впливу ІВ, виявлено достовірне підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 3,30,  $p = 0,05$  (CI 95 % 0,82–14,14) при порівнянні з контрольною групою української популяції. При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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, Д. В. Мясоедов. – К. : Здоров'я, 2009. – 576 с.
3. Введение в радиационную тиреоидологию / под ред. А. Н. Коваленко, Д. Е. Афанасьева, А. Н. Самойлова. – Киев : Томирис-Н, 2006. – 616 с.
4. Гончарова И. А. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия на геном, и индивидуальная радиочувствительность человека / И. А. Гончарова, М. Б. Фрейдин, Р. М. Тахауов, А. Б. Карпов // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 78–83.

alleles of the gene *XRCC1* Gln399Gln is not associated with risk of thyroid cancer: OR = 0.35,  $p = 0.07$  (CI 95 % 0.09–1.31).

## CONCLUSIONS

1. For the first time in Ukraine the frequency of polymorphic alleles of DNA repair genes – *XPB* Lys751Gln and *XRCC1* Arg399Gln in thyroid cancer patients, who were exposed to ionizing radiation due to the Chornobyl accident (0.49 and 0.57 respectively) and in patients with thyroid cancer without exposure to IR in history (0.39 and 0.37 respectively) were defined. The minor allele frequency of *XRCC1* gene in individuals, exposed to IR, was significantly higher than in the comparison group ( $p = 0.006$ ).

2. When compared with literature data on exposed individuals without cancer, the risk of thyroid cancer in homozygous minor allele carriers gene *XRCC1* Gln399Gln among individuals exposed to IR, in our study was significantly higher: OR = 4.14,  $p = 0.001$  (CI 95 1.72–9.93 %). Homozygous carriers of minor alleles of *XRCC1* Gln399Gln gene, not exposed to IR, showed no increased risk of thyroid cancer. When compared with the control group of Ukrainian population association of gene polymorphism *XRCC1* Gln399Gln with risk of developing thyroid cancer after exposure to ionizing radiation and the risk of spontaneous thyroid cancer were not found.

3. When compared with a control group of Ukrainian population in homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB* Lys751Gln, exposed to IR, found a significant increased risk of thyroid cancer: OR = 3.30,  $p = 0.05$  (CI 95 % 0.82–14.14 %). When compared to the literature data association of polymorphism of the gene *XPB* Lys751Gln with the risk of developing thyroid cancer after exposure to ionizing radiation and the risk of spontaneous thyroid cancer were not found.

## REFERENCES

1. Bernstein L.M. [Thyroid cancer: epidemiology, endocrinology, the factors and mechanisms of carcinogenesis]. Practical oncology. 2007;8(1):1-8. Russian.
2. Shalimov SA, Hrynevych YA, Miasoedov DV. [Handbook of Oncology]. Kyiv: Zdorovia; 2008. 576 p. Russian.
3. Kovalenko AN, Afanasyev DE, Samoylov AN, editors. [Introduction to Radiation thyroidology]. Kyiv: Tomiris-N; 2006. 616 p. Russian.
4. Goncharova IA, Freidin MB, Takhauov RM, Karpov AB. [Molecular genetic approaches, used to assess the impact on the genome, and individual radiosensitivity of human]. Siberian Medical Journal. 2003;(5):78-83. Russian.

5. 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.
6. 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.
7. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects / P. Vodicka, R. Stetina, V. Polakova [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2007. — Vol. 28, No. 3. — P. 657–664.
8. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt / R. A. Ramadan, L. M. Desouky, M. A. Elnaggar [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2014. — Vol. 18, Iss. 11. — P. 754–760.
9. Association Between Polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln Genes and Prognosis of Colorectal Cancer in a Chinese Population / Y. Gan, X.-R. Li, D.-J. Chen, J. H. Wu. // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (11) — P. 5721–5724.
10. 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.
11. XRCC1 genetic polymorphism Arg399Gln, Arg194Trp, Arg280His and gastric cancer risk: an evidence based decision / D. Y. Zhao, L. Cheng, J. Yu, H. Shen // *Cancer Biomark.* — 2014. — Vol. 14(6). — P. 449–456.
12. Meta-analysis demonstrates no association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and bladder cancer risk / L. M. Dong, X. Y. Zhang, H. Teng [et al.] // *Genet. Mol. Res.* — 2014. — Vol. 13. — P. 9976–9985.
13. Wu F-F. Association between the XRCC1 Polymorphisms and Thyroid Cancer Risk: A Meta-Analysis from Case-Control Studies. / F-F. Wu, X-F. He, H-W. Shen // *PLoS ONE.* — 2014. — Vol. 9. — P. 864–877.
14. Wang C. Association of XRCC1 polymorphisms with thyroid cancer risk / C. Wang, Z. Ai // *Tumour Biol.* — 2014. — Vol. 35, No. 5. — P. 4791–4797.
15. Association between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and risk of thyroid cancer / Xufu Wang, Kunpeng Zhang, Xinfeng Liu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2015. — Vol. 8, No. 3. — P. 3160–3167.
16. The influence of XRCC1 genetic variants on lung cancer susceptibility in Chinese Han population / Y. Wang, J. Ni, Z. Sun [et al.] // *Gene.* — 2015. — Vol. 556, No. 2. — P. 127–131.
17. 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.
18. 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.
19. Wu, X. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes / X. Wu // *Am. J. Human Genetics.* — 2006. — Vol. 78. — P. 464–479.
- 5 Litvyakov NV, Freidin MB, Takhauov RM, Ageeva AM, Volkova NV, Ivanina PV, et al. [The relationship of gene polymorphisms with the risk of malignancies under low-level radiation exposure]. *Ecological genetics.* 2009;(4):23-33. Russian.
6. Thompson LH, West MG. XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutat. Res.* 2000;459(1):1-18.
7. Vodicka P, Stetina R, Polakova V, Tulupova E, Naccarati A, Vodickova L, et al. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects. *Carcinogenesis.* 2007;28(3):657-64.
8. Ramadan RA, Desouky LM, Elnaggar MA, Moaaz M, Elsherif AM. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014;18(11):754-60.
9. Gan Y, Li XR, Chen DJ, Wu JH. Association Between Polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln Genes and Prognosis of Colorectal Cancer in a Chinese Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5721-4.
10. Rakitin SS, Dmitriyeva AI, Novitsky W, Kuznetsova IA, Avkhimenko BA. [Polymorphism of DNA repair genes XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 and XPD 751 with stomach cancer]. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2011;(6):35-9. Russian.
11. Zhao DY, Cheng L, Yu J, Shen H. XRCC1 genetic polymorphism Arg399Gln, Arg194Trp, Arg280His and gastric cancer risk: an evidence based decision. *Cancer Biomark.* 2014;14(6):449-56.
12. Dong LM, Zhang XY, Teng H, Li MS, Wang P. Meta-analysis demonstrates no association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and bladder cancer risk. *Genet Mol Res.* 2014 Nov 28;13(4):9976-85.
13. Wu F-F, He X-F, Shen H-W. Association between the XRCC1 polymorphisms and thyroid cancer risk: A meta-analysis from case-control studies. *PLoS ONE.* 2014;9:864-77.
14. Wang C, Ai Z. Association of XRCC1 polymorphisms with thyroid cancer risk. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4791-7.
15. Wang X, Zhang K, Liu X, Liu B, Wang Z. Association between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and risk of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Mar 1;8(3):3160-7.
16. Wang Y, Ni J, Sun Z, Chen S, Jiao Y, Bai C. The influence of XRCC1 genetic variants on lung cancer susceptibility in Chinese Han population. *Gene.* 2015 Feb 10;556(2):127-31.
17. 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 Jun;16(2):491-503.
18. Hu Z, Hu X, Long J, Su L, Wei B. XRCC1 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma risk: A meta-analysis. *Gene.* 2013;528:67-73.
19. Wu X. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes. *Am. J. Human Genetics.* 2006;78:464-79.
20. Manuguerra M, Saletta F, Karagas MR, Berwick M, Veglia F, Vineis P, Matullo G. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymor-



20. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review / M. Manuguerra, F. Saletta, M. R. Karagas [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 164. – P. 297–302.
21. XPD localizes in mitochondria and protects the mitochondrial genome from oxidative DNA damage / J. Liu, H. Fang, Z. Chi [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol. 43(11). – P. 5476–5488.
22. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects / L. Qiu, L. Yao, J. Zhang [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 124, No. 1. – P. 229–235.
23. Поліморфізм генів ферментів репарації ДНК у больных раком легкого / Ю. А. Журавлева, В. И. Минина, Р. А. Титов [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. Приложение 1. – С. 68.
24. Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer / B. Yang, W. Chen, X. F. Wen [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14 (10). – P. 5839–5842.
25. Procopciuc L. M. Lys751Gln XPD and Arg399Gln XRCC1 in Romanians. Association with sporadic colorectal cancer risk and different stages of carcinomas / L. M. Procopciuc, G. Osian // *Chirurgia.* – 2013. – Vol. 108, No. 5. – P. 711–718.
26. Polymorphisms in the DNA repair gene ERCC2/XPD and breast cancer risk: a hapmap-based case-control study among Han women in a Chinese less-developed area / W. Tao, W. Haitao, G. Hongyun [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2014. – Vol. 18(10). – P. 703–710.
27. Gastric cancer risk and XPD/ERCC2 SNPS (LYS751GLN, ASP312ASN) gene polymorphism – an experimental study in Kashmir Valley of India / R. Ashraf, S. A. Kadla, H. A. Wani [et al.] // *European Academic Research.* – 2015. – Vol. II, Iss. 11. – P. 14146–14159.
28. Вплив поліморфізмів генів, що кодують білки репарації ДНК, на ризик розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / А. А. Чумак, Н. І. Білоус, І. В. Абраменко, О. В. Костін // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Біологія.* – 2010. – Вип. 27. – С. 210–215.
29. Sliwinski T. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population / T. Sliwinski // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 218. – P. 185–191.
30. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study / G. Capella, G. Pera, N. Sala [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 6, No. 37. – P. 1316–1325.
31. Winsey S. L. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer / S. L. Winsley, N. A. Haldar, H. P. Marsh // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60, No. 20. – P. 5612–5616.
32. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency / R. M. Lunn, R. G. Langlois, L. L. Hsieh [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, No. 11. – P. 2557–2561.
33. 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.
- phisms and the risk of cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2006 Aug 15;164(4):297-302.
21. Liu J, Fang H, Chi Z, Wu Z, Wei D, Mo D, et al. XPD localizes in mitochondria and protects the mitochondrial genome from oxidative DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jun 23;43(11):5476-88.
22. Qiu LX, Yao L, Zhang J, Zhu XD, Zhao XM, Xue K, et al. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov;124(1):229-35.
23. Zhuravleva YA, Minina VI, Titov RA, Titov VA, Verzhbyska NYe. [Polymorphism of reparation enzymes DNA genes of patients with lung cancer]. *Siberian oncological journal.* 2012;Annex 1:68. Russian.
24. Yang B, Chen WH, Wen XF, Liu H, Liu F. Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5839-42.
25. Procopciuc LM, Osian G. Lys751Gln XPD and Arg399Gln XRCC1 in Romanians. Association with Sporadic Colorectal Cancer Risk and Different Stages of Carcinomas. *Chirurgia (Bucur).* 2013 Sep-Oct;108(5):711-8.
26. Wang T, Wang H, Guo H, Yang S, Zhu G, Guo H, et al. Polymorphisms in the DNA repair gene ERCC2/XPD and breast cancer risk: a hapmap-based case-control study among Han women in a Chinese less-developed area. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Oct;18(10):703-10.
27. Ashraf R., Kadla S. A., Wani H. A., Bhat A. A., Majid S. Gastric cancer risk and XPD/ERCC2 SNPS (LYS751GLN, ASP312ASN) gene polymorphism - an experimental study in Kashmir Valley of India. *European Academic Research.* 2015;II(11):14146-59.
28. Chumak AA, Bilous NI, Abramenko IV, Costin AV. [Effect of genes polymorphisms, encoding repair proteins of DNA, on the risk of developing chronic lymphocytic leukemia in liquidators of the Chernobyl disaster]. *Scientific Bulletin of the Uzhgorod University. Series Biology.* 2010;(27):210-5. Ukrainian.
29. Sliwinski T. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population. *Tohoku J Exp Med.* 2009;218:185-91.
30. Capella G, Pera G, Sala N, Agudo A, Rico F, Del Giudicce G, et al. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study. *Int J Epidemiol.* 2008 Dec;37(6):1316-25.
31. Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2000;60(20):5612-16.
32. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Res.* 1999 Jun 1;59(11):2557-61.
33. 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.