

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА XPD ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

© Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, А.А. Никифоров, А.И. Судаков, В.А. Григоренко

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Цель. Оценка полиморфизма гена XPD (xeroderma pigmentosum group D) у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. Оценка полиморфизма гена проводилась у 143 человек. Основную группу составили 105 пациентов с колоректальным раком, проходивших обследование и лечение в Рязанском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2016-2018 гг. Контрольную группу из 38 человек составили здоровые добровольцы. Генотипирование выполнялось методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови обследуемых с последующей полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) с электрофоретической детекцией результата.

Результаты. При проведении статистического анализа было выявлено отсутствие достоверной связи полиморфизма гена XPD с полом и возрастом как внутри самих групп, так и между ними ($p > 0,05$). При сравнении основной и контрольной групп по частоте выявления различных вариантов генотипа гена XPD было обнаружено преобладание в основной группе гетерозиготной формы гена, в то время как в контрольной гетерозиготная форма была в одинаковом соотношении с гомо1 формой, однако данные различия оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Наблюдалась статистически достоверная разница полиморфизма гена XPD в группах пациенток 60-69 лет, где превалировала гетерозиготная форма гена по сравнению с контрольной группой того же возраста, в которой преобладала гомо1 форма ($p = 0,017$), и в группе пациентов основной группы 70-79 лет обоих полов с контрольной группой того же возраста, где наблюдались аналогичные соотношения фенотипов ($p = 0,039$), а у пациентов мужского пола 70-79 лет наблюдалось отсутствие гомо1 формы ($p = 0,042$).

Связь полиморфизма гена XPD со стадией и локализацией опухолевого процесса оказалась статистически не значимой ($p > 0,05$).

Выводы. Половой и возрастной критерии не оказывают влияния на полиморфизм гена XPD. Полиморфизм гена XPD имеет достоверные различия между пациентками 60-69 лет, пациентами 70-79 лет обоих полов, а также пациентами мужского пола 70-79 лет и здоровыми добровольцами. Локализация и стадия колоректального рака не связана с полиморфизмом гена XPD. Дальнейшее изучение полиморфизма гена XPD при колоректальном раке, по-видимому, имеет перспективы с позиции его взаимосвязи с течением заболевания у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: колоректальный рак; полиморфизм генов; гены репарации ДНК.

POLYMORPHISM OF XPD GENE IN COLORECTAL CANCER

E.P. Kulikov, S.A. Mertsalov, A.A. Nikiforov, A.I. Sudakov, V.A. Grigorenko

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Keywords: colorectal cancer; gene polymorphism; DNA repair genes.

тидов. Процесс эксцизионной репарации обеспечивает своевременное удаление из цепей ДНК генетических аддуктов, блокирующих последующую транскрипцию и репликацию ДНК, в случае уменьшения контроля репарации, вероятно, способствует появлению мутаций. Многоплановость роли белка XPD в процессах транскрипции и репарации ДНК подчеркивается значением полиморфного статуса его гена, определяющего межиндивидуальные фенотипические различия и предрасположенность к онкопатологиям [3]. Исследования полиморфизмов генов в настоящее время активно проводятся в различных направлениях клинической медицины [4,5]. По литературным данным носительство полиморфных аллелей этого гена увеличивает риск развития рака легких [6,7], гепа-

тоцеллюлярной карциномы [8], лейкозов [9]. Полиморфизм A35931C в экзоне 23 кодирует аминокислотную замену Lys751Gln в домене связывания активатора хеликазной активности XPD. Конформационное состояние этого участка влияет на стабильность белкового комплекса, ответственного за процесс репарации [10].

Некоторые исследования продемонстрировали отсутствие связи между колоректальным раком и полиморфизмом гена XPD. Например, мета анализ 2014 года (Tao Zhang, Dong-ming Zhang, Da Zhao), который основывался на 11 различных исследованиях, проведенных с 1984 по 2014 гг., и включал в себя анализ 2961 пациента с колоректальным раком и 4539 человек, составивших группу контроля, показал отсутствие достоверной связи наличия полиморфизма гена XPD Lys751Gln с повышенным риском развития колоректального рака [11]. Наряду с этим, исследование 2019 года (Jin D., Zhang M., Hua H.), в котором проводилась оценка 225 пациентов популяции Хан и 200 здоровых добровольцев, показало наличие связи повышенного риска развития колоректального рака в китайской популяции Хан с полиморфизмом гена XPD Lys751Gln, а также генов hOGG1 и XRCC4 [12].

Таким образом, данные литературы противоречивы и не охватывают российскую популяцию, а значит, изучение поли-

морфизма данного гена при колоректальном раке остается актуальной проблемой.

Цель – оценка полиморфизма гена XPD у пациентов с колоректальным раком.

Были поставлены следующие *задачи*:

1. Оценить полиморфизм данного гена в группах пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев в зависимости от пола и возраста.

2. Провести сравнительный анализ полиморфизма гена XPD в основной и контрольной группах.

3. Оценить полиморфизм данного гена при колоректальном раке в зависимости от локализации опухоли и стадии опухолевого процесса.

Материалы и методы

Проведена оценка полиморфизма гена XPD у 143 человек. У всех участников было получено информативное согласие на участие в исследовании. Основную группу составили 105 пациентов с колоректальным раком, проходивших обследование и лечение в ГБУ РО «Рязанский областной онкологический диспансер» в период с 2016-2018 гг. Большинство пациентов были мужского пола – 55,2% (58 человек), женщины составили 44,8% (47). Контрольную группу составили здоровые добровольцы: всего 38 человек. Мужчин – 15,8% (6), женщин – 84,2% (32). Сравнительные данные представлены на рисунке 1.

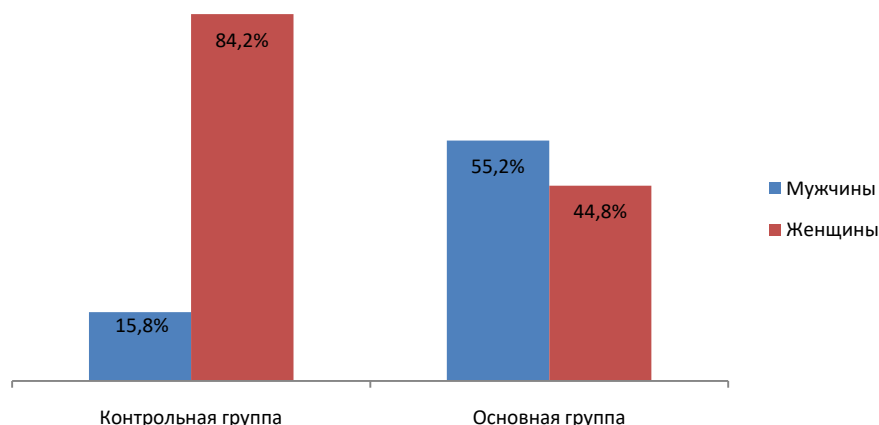


Рис. 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу

В основной группе самому молодому пациенту 36 лет, наиболее пожилому – 86. Средний возраст составил 59 ± 3 год. Минимальный возраст в контрольной группе составил – 43 года, максимальный

– 87 лет. Средний возраст – 62 ± 2 лет. Обе группы были ранжированы по возрастным интервалам 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70-79 лет и 80-89 лет. Данные представлены на рисунке 2.

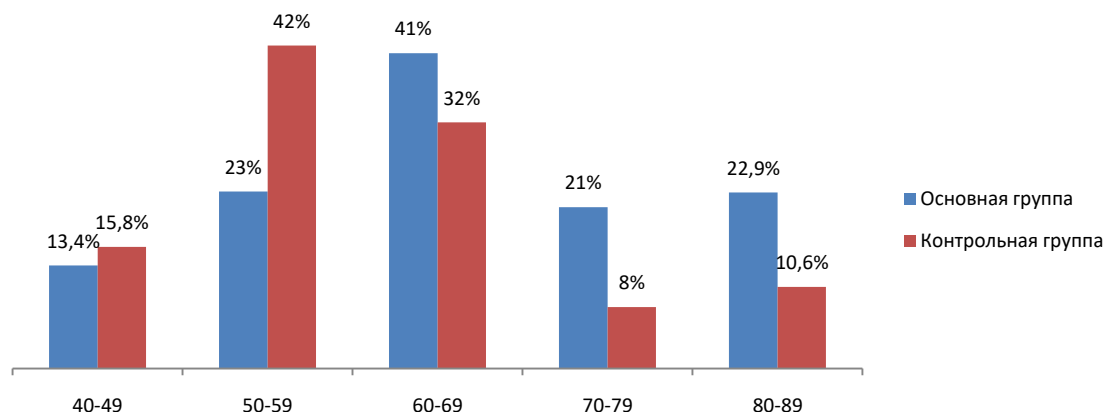


Рис. 2. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту

У всех пациентов диагноз колоректального рака был подтверждён гистологически. В основной группе локализация опухоли распределялась следующим обра-

зом: рак прямой кишки 72,3% (76 пациентов), рак ободочной кишки 27,7% (29 пациентов). Данные показаны на рисунке 3.

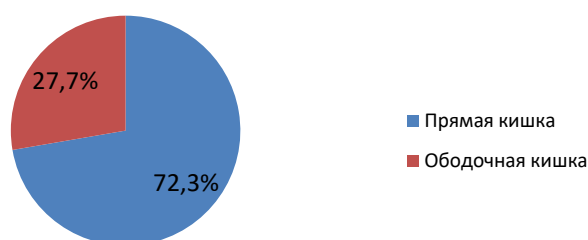


Рис. 3. Распределение пациентов основной группы по локализации опухоли

Стадия колоректального рака устанавливалась соответственно Международной классификации по системе TNM (8-е издание, 2018 год). I стадия была у 13,3% (14 пациентов), II стадия наблюда-

лась у 24,8% (26 пациентов), III стадия наблюдалась у 37,1% (39 пациентов), IV стадия наблюдалась у 24,8% (26 пациентов). Данные представлены на рисунке 4.

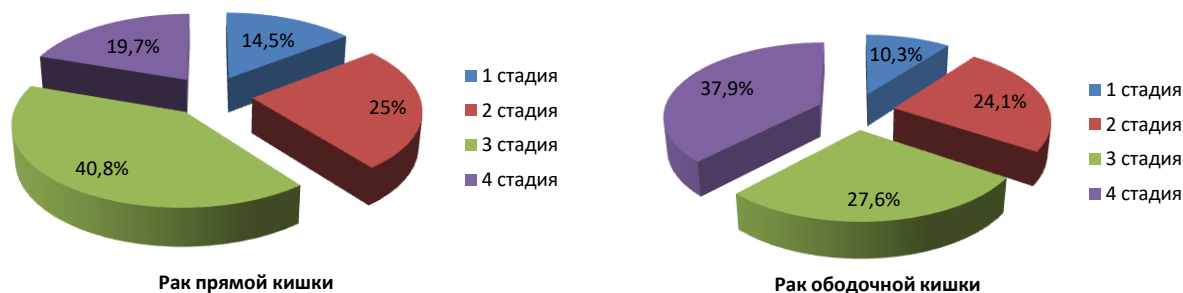


Рис. 4. Распределение пациентов основной группы по стадиям

Генотипирование выполнялось на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России методом выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови обследуемых с последующей ПЦР с электрофоретической детекцией результата «SNP – ЭКС-ПРЕСС» (производство – НПФ «Литех», Россия). При исследовании полиморфизма гена XPD его состояние у конкретного индивида оценивалось как гетерозиготное (гетеро), гомозиготное по доминантной аллели (гомо1) и гомозиготное по рецессивной аллели (гомо2). Статистическая обработка проводилась с использованием: программы Excel, сайта медстатистика:

<http://medstatistic.ru>. Достоверность различий полиморфизма в группах оценивалась с использованием критерия хи-квадрата Пирсона, t критерия Стьюдента и доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что исследуемые группы имели достоверные различия по половому составу, исследование было начато с оценки значимости данного показателя. При проведении статистического анализа с учетом полового критерия, достоверных различий между основной и контрольной группами выявлено не было. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Полиморфизм гена XPD с учетом пола в основной группе и контрольной группе

	Основная группа		Контрольная группа	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Гетеро	34	20	4	12
Гомо1	13	11	2	14
Гомо2	11	16	0	6
	p>0,05		p>0,05	

Таким образом, пол не оказывает влияния на полиморфизм гена XPD как в основной, так и в контрольной группах.

При сравнении возрастных подгрупп внутри у пациентов с колоректальным раком и здоровых добровольцев достовер-

ных различий не выявлено, что свидетельствует о том, что внутри самих групп возраст, также как и пол, не оказывает влияния на полиморфизм гена XPD. Данные сравнения представлены на рисунках 5 и 6.

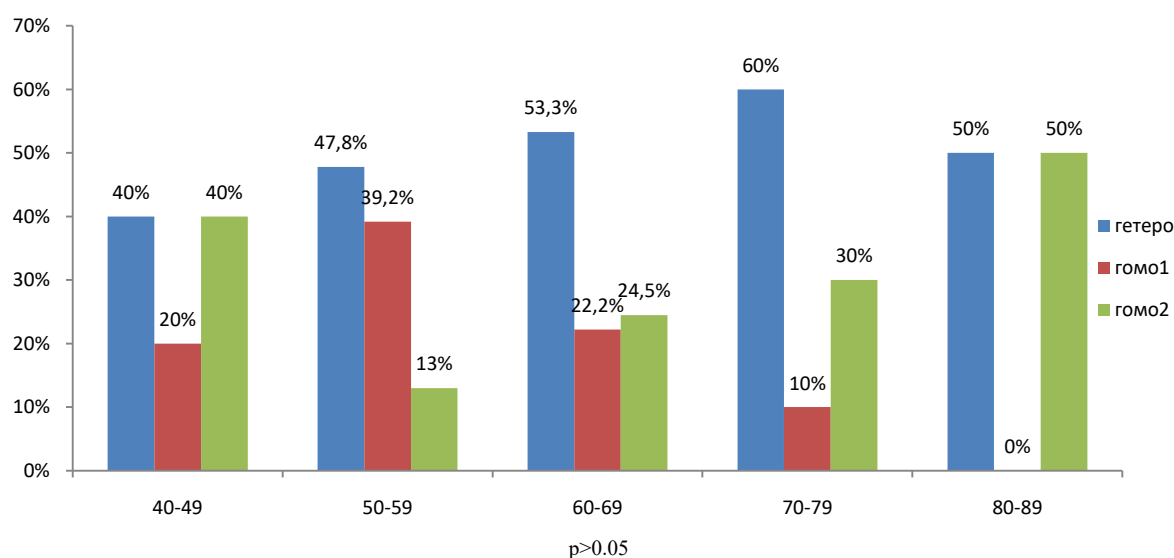


Рис. 5. Полиморфизм гена с учетом возраста в основной группе

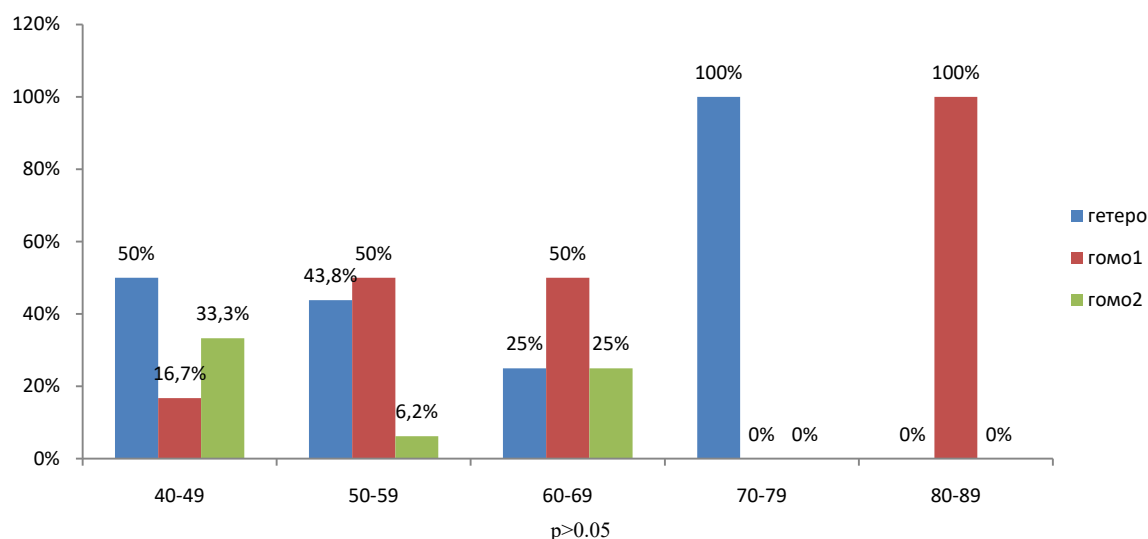


Рис. 6. Полиморфизм гена с учетом возраста в группе контроля

У пациентов с колоректальным раком преобладал гетерозиготный вариант гена XPD. Значительно реже встречались гомозиготные варианты. В группе здоровых добровольцев с одинаковой частотой встречался гетерозиготный вариант и го-

мозиготный доминантный тип. Однако, статистически значимых различий между основной и контрольной группами, в целом, получено не было. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Полиморфизм гена XPD в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контрольная группа
Гетеро	54	16
Гомо1	24	16
Гомо2	27	6
	p>0,05	

При дальнейшем, более детальном, анализе групп с учетом возрастной и половой характеристики были получены данные о статистически достоверных различиях. Так в подгруппе женщин 60-69 лет наблюдается превалирование гетерозигот-

ной формы гена XPD у пациенток с колоректальным раком и гомо1 формы в контрольной группе. Различия достоверны ($p=0.017$). В остальных подгруппах разница была статистически не значима ($p>0,05$). Данные показаны в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Полиморфизм гена XPD в исследуемых группах в зависимости от возраста

	40-49 основная группа	40-49 контроль- ная группа	50-59 основная группа	50-59 контроль- ная группа	60-69 основная группа	60-69 контроль- ная группа	70-79 основная группа	70-79 контроль- ная группа
Гетеро	6	3	11	7	24	3	12	3
Гомо1	3	1	9	8	10	6	2	0
Гомо2	6	2	3	1	11	3	6	0
	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Таблица 4

Полиморфизм гена XPD у женщин в исследуемых группах в зависимости от возраста

	40-49 основная группа	40-49 контроль- ная группа	50-59 основная группа	50-59 контроль- ная группа	60-69 основная группа	60-69 контроль- ная группа	70-79 основная группа	70-79 контроль- ная группа
Гетеро	1	3	3	4	11	2	5	3
Гомо1	2	1	9	6	2	6	2	0
Гомо2	6	2	3	1	8	3	3	0
	p>0,05		p>0,05		p=0,017		p>0,05	

У пациентов с колоректальным раком старшей возрастной группы 70-79 лет наблюдается преобладание гетерозиготной формы гена XPD над остальными, в то время как в контрольной отмечается одинаковое распределение между гетеро-

зиготной и гомо1 формой. Различия оказались статистически достоверными (p=0,039). Схожие результаты и при анализе пациентов 70-79 лет мужского пола. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Полиморфизм гена XPD среди пациентов 70-79 лет и лиц контрольной группы

	Пациенты 70-79	Группа контроля	Пациенты 70-79 мужского пола	Группа контроля
Гетеро	12	16	7	16
Гомо1	2	16	0	16
Гомо2	6	6	3	6
	p=0,039		p=0,042	

При проведении анализа полиморфизма гена XPD в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса статистически достоверные различия не

были найдены. В обеих группах наблюдается преимущественно гетерозиготная форма гена (p>0,05). Данные показаны в таблице 6.

Таблица 6

Полиморфизм гена XPD в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса

	Рак прямой кишки	Рак ободочной кишки	I-III стадии	IV стадия
Гетеро	38	16	43	11
Гомо1	18	6	18	6
Гомо2	20	7	18	9
	p>0,05		p>0,05	

Выводы

1. Половой и возрастной критерии не оказывают влияния на полиморфизм гена XPD.

2. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке имеет достоверные различия между пациентками 60-69 лет, пациентами 70-79 лет обоих полов, а так же пациентами мужского пола 70-79 лет и здоровыми добровольцами.

3. Локализация и стадия колоректального рака не связана с полиморфизмом гена XPD.

4. Дальнейшее изучение полиморфизма гена XPD при колоректальном раке, по-видимому, имеет перспективы с позиции его взаимосвязи с течением заболевания у пациентов старшей возрастной группы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Участие авторов:

Работа с пациентами, сбор лабораторного материала, работа с первичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, оформление работы, перевод текста, формулировка выводов – Григоренко В.А.

Постановка целей и задач, работа с пациентами, сбор лабораторного материала, работа с пер-

вичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, формулировка выводов – Куликов Е.П.

Работа с пациентами, работа с первичным материалом, сбор лабораторного материала, проведение статистического анализа, анализ литературы, формулировка выводов – Мерцалов С.А.

Работа с пациентами, работа с первичным материалом, сбор лабораторного материала, проведение статистического анализа, анализ литературы, формулировка выводов – Судаков А.И.

Сбор лабораторного материала, работа с первичным материалом, проведение статистического анализа, анализ литературы, проведение лабораторных исследований – Никифоров А.А.

Литература

1. Савина Н.В., Никитченко Н.В., Кузир Т.Д., и др. Полиморфизм генов, кодирующих ДНК-геликазы: влияние на продолжительность жизни // Молекулярная и прикладная генетика. 2016. Т. 20. С. 46-54.
2. Sameer A.S., Nissar S. XPD – The Lynchpin of NER: Molecule, Gene, Polymorphisms, and Role in Colorectal Carcinogenesis // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2018. Vol. 5. P. 23. doi:10.3389/fmolb.2018.00023
3. Турусов В.С., Белицкий Г.А., Пылев Л.Н., и др. Химический канцерогенез. М.; 2004. С. 204-250.
4. Исаева Т.Н., Севостьянова К.С., Серяпина Ю.В., и др. Ассоциации изменений гемостаза после эндовенозной лазерной коагуляции с генетическими полиморфизмами // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014. Т. 2, №3. С. 72-82.
5. Тарасенко С.В., Богомолов А.Ю., Никифоров А.А., и др. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, муковисцидоза, панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионного трипсиногена у больных хроническим панкреатитом // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016. Т. 24, №2. С. 86-91. doi:10.17816/PAVLOVJ2016286-91
6. Кузнецова И.А., Дмитриева А.И., Ракитин С.С., и др. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК XRCC1 C194T и XPD A751C при раке легкого // *Сибирский онкологический журнал*. 2011. Т. 7, прил. 1. С. 65-66. doi:10.20538/1682-0363-2011-6-35-39
7. Журавлева Ю.А., Минина В.И., Титов Р.А., и др. Полиморфизм генов ферментов репарации ДНК у больных раком легкого // *Сибирский онкологический журнал*. 2012. Т. 7, прил. 1. С. 68.
8. Peng Q., Li S., Lao X., et al. Association between XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93, №29 P. e330. doi:10.1097/MD.
9. Wen M., Zhou B., Lin X., et al. Associations between XPD Lys751Gln polymorphism and leukemia: a meta-analysis // *Front Genet*. 2018. Vol. 9, article 28. doi:10.3389/fgene.2018.00218
10. Ракитин С.С., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., и др. Полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 и XPD 751 при раке желудка // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. Т. 10, №6. С. 35-39.
11. Zhang T., Zhang D.M., Zhao D., et al. Lack of association between the XPD Lys751Gln polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Onco Targets and Therapy*. 2014. Vol. 12, №7 P. 1255-1260. doi:10.2147/OTT.S66291
12. Jin D., Zhang M., Hua H. Impact of polymorphisms in DNA repair genes XPD, hOGG1 and XRCC4 on colorectal cancer risk in a Chinese Han Population // *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, №1. P. BSR20181074. doi:10.1042/BSR20181074

References

1. Savina NV, Nikitchenko NV, Kuzhir TD. Polymorphism of genes coding DNA helicases: impact on the life span. *Molekulyarnaya i Prikladnaya Genetika*. 2016;20:46-54. (In Russ)
2. Sameer AS, Nissar S. XPD – The Lynchpin of NER: Molecule, Gene, Polymorphisms, and Role in Colorectal Carcinogenesis. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2018;5:23. doi:10.3389/fmolb.2018.00023
3. Turusov VS, Belitskiy GA, Pylev LN, et al. *Khimicheskiy kantserogenez*. Moscow; 2004. P. 204-50. (In Russ).
4. Isaeva TN, Sevostyanova KS, Serapina YV, et al. Associations of changes in haemostasis after endovenous laser treatment with genetic polymorphisms. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2014;2(3):72-82. (In Russ).
5. Tarasenko SV, Bogomolov AY, Nikiforov AA, et al. Polymorphism of genes for alcohol dehydrogenase, cystic fibrosis, pancreatic secretory trypsin

- inhibitor, a cationic trypsinogen in patients with chronic pancreatitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(2):86-91. doi:10.17816/PAVLOV2016286-91. (In Russ).
6. Kuznetsova IA, Dmitrieva AI, Rakitin SS, et al. Polimorfizm genov ekstsizionnoy reparatsii DNK XRCC1 S194T i XPD A751C pri rake legkogo. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;7(Suppl 1): 65-6. (In Russ). doi:10.20538/1682-0363-2011-6-35-39
 7. Zhuravleva YuA, Minina VI, Titov RA, et al. Polimorfizm genov fermentov reparatsii DNK u bol'nykh rakom legkogo. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;7(Suppl 1):68. (In Russ).
 8. Peng Q, Li S, Lao X, et al. Association between XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(29):e330. doi:10.1097/MD.0000000000000330
 9. Wen M, Zhou B, Lin X, et al. Associations Between XPD Lys751Gln Polymorphism and Leukemia: A Meta-Analysis. *Front Genet*. 2018; 9:218. doi:10.3389/fgene.2018.00218
 10. Rakitin SS, Dmitriyeva AI, Novitsky VV, et al. Polymorphism of DNA repair genes XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 and XPD 751 with stomach cancer. *Bulletin Siberian Medicine*. 2011; 10(6):35-9. (In Russ).
 11. Zhang T, Zhang DM, Zhao D, et al. Lack of association between the XPD Lys751Gln polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Onco Targets and Therapy*. 2014;12(7):1255-60. doi:10.2147/OTT.S66291
 12. Jin D, Zhang M, Hua H. Impact of polymorphisms in DNA repair genes XPD, hOGG1 and XRCC4 on colorectal cancer risk in a Chinese Han Population. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181074. doi:10.1042/BSR20181074

Информация об авторах [Authors Info]

***Григоренко Владимир Андреевич** – студент 6 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: moroka1695@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-4664-5723.

Vladimir A. Grigorenko – 6th year Student of the Medical Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: moroka1695@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-4664-5723.

Куликов Евгений Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-4926-6646.

Evgeny P. Kulikov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-4926-6646.

Мерцалов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0002-8804-3034.

Sergey A. Mertsalov – MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-8804-3034.

Судаков Алексей Ильич – ассистент кафедры онкологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 9307-0078, ORCID ID: 0000-0002-6791-9797.

Alexei I. Sudakov – Assistant of the Department of Oncology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 9307-0078, ORCID ID: 0000-0002-6791-9797.

Никифоров Александр Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Alexander A. Nikiforov – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Цитировать: Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А., Судаков А.И., Григоренко В.А. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 340-348. doi:10.23888/HMJ201973340-348

To cite this article: Kulikov EP, Mertsalov SA, Nikiforov AA, Sudakov AI, Grigorenko VA. Polymorphism of XPD gene in colorectal cancer. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):340-8. doi:10.23888/HMJ201973340-348

Поступила / Received: 31.05.2019
Принята в печать / Accepted: 20.09.2019