

УДК 616-092

Ассоциация полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после химиотерапии производными платины и таксанами

Заварыкина Т.М.¹, Тюляндина А.С.², Логинов В.И.^{3,4}, Бурдённый А.М.^{1,3},
Аткарская М.В.¹, Бреннер П.К.⁵, Капралова М.А.⁵, Стенина М.Б.²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук. 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478, Москва, Каширское ш., д. 23
- ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр». 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина». 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

Актуальность. Для современной клинической онкологии одной из важнейших целей является развитие персонализированного подхода в лечении онкологических пациентов. Это связано с высоким уровнем токсичности химиотерапевтических лекарственных средств. Ключевыми препаратами, используемыми в схемах химиотерапии при раке яичников, являются производные платины, сочетающие высокую эффективность и столь же высокую токсичность. Это делает актуальным поиск маркеров чувствительности к данной группе препаратов.

Целью данной работы было изучение статуса полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A и их связи с длительностью времени без прогрессирования (ВБП), которое является суррогатным клиническим маркером чувствительности к производным платины при раке яичника.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 больных распространенным раком яичника (II-IV стадии), у которых до начала химиотерапии, при первичной циторедуктивной операции, был произведен забор образцов опухолевой ткани. После операции все больные получили стандартную химиотерапию с использованием паклитаксела и препаратов платины. Из образцов опухолевой ткани выделяли ДНК с помощью набора Diatom DNA Prep 400 (Россия). Определение статуса полиморфных маркеров Gln399Arg гена XRCC1, Lys751Gln гена ERCC2 и Ser31Arg гена CDKN1A проводили методом ПЦР-ПДРФ и подтверждением результата методом ПЦР в реальном времени с последующим анализом кривых плавления продукта ПЦР. Статус маркеров был сопоставлен с длительностью ВБП.

Результаты. Нами выявлена тенденция к большей продолжительности ВБП при наличии аллеля Gln маркера Gln399Arg гена XRCC1 (медиана ВБП составляла 14,1 мес. у больных с наличием аллеля Gln в сравнении с 10,9 мес. в подгруппе больных с отсутствием аллеля Gln, $p = 0,095$). В подгруппе больных, которым была проведена оптимальная циторедуктивная операция, носительство минорного аллеля Arg маркера Ser31Arg гена CDKN1A ассоциировалось с уменьшением медианы ВБП (19,1 и 12,8 мес. при отсутствии и наличии аллеля Arg соответственно, $p = 0,035$).

Вывод. Выявлена взаимосвязь статуса полиморфных маркеров генов XRCC1 и CDKN1A с длительностью ремиссии после платиносодержащей химиотерапии рака яичника, что делает целесообразным дальнейшее изучение данных молекулярно-генетических факторов на более репрезентативной группе больных раком яичника.

Ключевые слова: рак яичника; полиморфный маркер; гены репарации; контроль клеточного цикла.

Для цитирования: Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Логинов В.И., Бурдённый А.М., Аткарская М.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Стенина М.Б. Ассоциация полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после химиотерапии производными платины и таксанами. *Патогенез*. 2019; 17(1): 72-81

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81

Для корреспонденции: Заварыкина Татьяна Михайловна, e-mail: tpalievskaya@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-08-01258.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.09.2018

Association of polymorphic markers of XRCC1, ERCC2, CDKN1A genes with progression free survival of ovarian cancer patients after platinum/taxanes-based chemotherapy

Zavarykina T.M.¹, Tyulyandina A.S.², Loginov V.I.^{3,4}, Burdenny A.M.^{1,3}, Atkarskaya M.V.¹, Brenner P.K.⁵, Kapralova M.A.⁵, Stenina M.B.²

¹ N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics, Kosygina Str. 4, Moscow 119334, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Kashirskoe Shosse 23, Moscow 115478, Russian Federation

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

⁴ Medical Genetics Research Center, Moskvorech'ye Str. 1, Moscow 115478, Russian Federation

⁵ K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Akademika Skryabina Str. 23, Moscow 109472, Russian Federation

Background: The most important goal of current clinical oncology is personalized treatment primarily due to high toxicity of chemotherapeutic drugs. The key drugs used in chemotherapy of ovarian cancer are platinum derivatives, which are both highly effective and highly toxic. Therefore, searching for sensitivity markers for this group of drugs is very relevant. **The aim** of this work was to study polymorphic markers of XRCC1 and ERCC2 DNA repair genes and the cell cycle regulation gene, CDKN1A, and their relationship with progression-free survival time (PFS), which is a surrogate clinical marker for sensitivity of ovarian cancer to platinum drugs. **Materials and methods.** The study included 26 patients with advanced ovarian cancer (stage II-IV). Tumor samples were withdrawn from patients before the onset of chemotherapy, during the primary cytoreductive surgery. After surgery, all patients received a standard chemotherapy with paclitaxel and platinum drugs. DNA was isolated from tumor tissue samples using a Diatom DNA Prep 400 kit (Isogen, Russia). The polymorphic markers, Gln399Arg of the XRCC1 gene, Lys751Gln of the ERCC2 gene, and Ser31Arg of the CDKN1A gene were analyzed by PCR-RFLP and real-time PCR melting curves analysis as a reference. The marker status was compared with the duration of PFS. **Results.** A tendency towards longer duration of PFS was observed in the presence of the Gln allele of Gln399Arg XRCC1 marker (median PFS, 14.1 months in patients with the Gln allele vs. 10.9 months in the subgroup without the Gln allele; $p = 0.095$). In the subgroup with optimal cytoreductive surgery, carrying the minor Arg allele of the CDKN1A gene Ser31Arg marker was associated with duration of PFS. In the presence of the minor Arg allele, the PFS duration after platinum-containing chemotherapy was statistically significantly decreased (median PFS, 19.08 months in the absence of Arg allele vs. 12.82 months in the presence of Arg allele, $p = 0.035$). **Conclusion.** Polymorphic markers of XRCC1 and CDKN1A genes were found to be related with remission duration after platinum-containing chemotherapy of ovarian cancer. This suggests advisability of further studies of these molecular genetic factors on a representative group of patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; polymorphic marker; genes of DNA reparation; cell cycle control.

For citation: Zavarykina T.M., Tyulyandina A.S., Loginov V.I., Burdenny A.M., Atkarskaya M.V., Brenner P.K., Kapralova M.A., Stenina M.B. [Association of polymorphic markers of XRCC1, ERCC2, CDKN1A genes with progression free survival of ovarian cancer patients after platinum/taxanes-based chemotherapy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 72-81 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81

For correspondence: Zavarykina Tatiana Mikhailovna, e-mail: tpalievskaya@yandex.ru

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research № 18-08-01258.

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

Received: 25.09.2018

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 4-е место среди онкологических заболеваний у женщин и 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, насчитывая, согласно базе данных GLOBOCAN, около 295 000 новых случаев и более 184 000 смертей в мире в 2018 г. [1]. Для этого заболевания характерна высокая частота рецидивов и низкая выживаемость больных: 5-летняя общая выживаемость при РЯ составляет около 30% [2]. В структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями женского населения в России РЯ занимает 9-е место, и 7-е место по смертности [3]. РЯ является одним из наиболее частых заболеваний в онкогинекологии, он занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е место по смертности [4].

РЯ относится к числу высокочувствительных к химиотерапии (ХТ) опухолей. При выполнении циторедуктивной операции в оптимальном объеме с последующей индукционной ХТ у больных III-IV

стадий удается достичь полной регрессии опухоли с нормализацией маркера СА-125. Однако отдаленные результаты лечения этой категории больных по-прежнему остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость больных раком яичников III стадии составляет всего 20-25%, а при IV стадии не превышает 10%.

Одним из наиболее эффективных режимов ХТ первой линии при РЯ являются комбинации на основе производных платины (цис- или карбоплатина) в сочетании с паклитакселом, обладающие эффективностью 72-77% и обеспечивающие продолжительность жизни, равную 35-38 мес., однако у небольшой части пациентов имеется исходная резистентность опухоли к производным платины. В связи с этим представляется актуальным поиск маркеров первичной платинорезистентности РЯ.

Изучение связи молекулярно-генетических особенностей опухоли с ответом на платиносодержащую ХТ основывается на механизме ее действия. Под вли-

янием препаратов платины возникают двунитевые разрывы молекулы ДНК. Репарация двунитевых разрывов ДНК происходит по механизму гомологичной рекомбинации [5]. В результате дефицита гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках, они становятся чрезвычайно чувствительными к препаратам, повреждающим ДНК. В исследованиях, посвященных раку молочной железы, показано, что нарушение функционирования гена *BRCA1*, отвечающего за репарацию ДНК, ассоциируется с высокой чувствительностью опухоли к повреждающим ДНК препаратам, в частности, к платиносодержащим режимам ХТ [6-9]. В литературе имеются данные о связи носительства мутаций в генах *BRCA1/2* с рядом клинических характеристик течения РЯ [10-13], однако исследование только двух генов среди большого их числа в системе репарации ДНК не может дать полного представления о влиянии состояния репарационной системы клетки на эффективность платиносодержащей неоадьювантной ХТ при РЯ. Для получения максимально объективного представления об эффективности платиносодержащей ХТ необходим поиск новых маркеров. В Национальном институте рака в Италии было проведено крупное мета-исследование, посвященное отбору предиктивных фармакогенетических маркеров платиночувствительности при различных видах рака [14]. В результате были отобраны два наиболее значимых маркера генов репарации ДНК *ERCC2* (*Lys 751Gln*) и *XRCC1* (*Gln399Arg*), связанных с эффективностью ХТ препаратами платины. В обзорной статье N.Vella [15] также рассматривается ряд однонуклеотидных полиморфных маркеров, влияющих на эффективность терапии при РЯ. В работе отмечается, что носительство хотя бы одного минорного аллеля маркеров *Asp312Asn* или *Lys 751Gln* гена *ERCC2* статистически значимо снижает риск смерти пациента. Исследование маркера *Asp312Asn* гена *ERCC2* выявило, что носители гомозиготы *Asp/Asp* имеют большую выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с носителями минорного аллеля

Asn ($HR = 0,71, p = 0,003$) [15]. Кроме того, важная роль системы репарации ДНК подтвердилась при исследовании экспрессии белка системы эксцизионной репарации *ERCC1* у больных РЯ. В группе пациенток с низким уровнем экспрессии этого белка медиана ВБП не была достигнута, тогда как при высоком уровне *ERCC1* в опухоли медиана данного показателя составила 9 мес. ($p = 0,0008$) [16]. В исследовании на культурах клеток РЯ выявлено, что репарация аддуктов ДНК с препаратами платины происходит при активации генов *ERCC2*, *XRCC1* и *ERCC1* [17].

Важное влияние на запуск процессов репарации в клетке также оказывает р53-зависимая система контроля клеточного цикла, ключевым звеном которой является ген *CDKN1A* и кодируемый им белок p21. Кроме того, это – основной путь апоптоза, который активируется при попадании в клетку цитотоксичных агентов, в частности препаратов платины. При исследовании генов *TP53* (*Arg72Pro*) и *CDKN1A* (маркер 3'UTR) (гена белка p21) была выявлена корреляция между отсутствием предрасполагающих аллелей маркеров этих генов и значительным увеличением ВБП ($p = 0,020$) [18].

Целью данной работы являлось изучение связи полиморфных маркеров генов *ERCC2*, *XRCC1* и *CDKN1A* при РЯ с длительностью ВБП после платиносодержащей ХТ.

Материалы и методы исследования

Работа проведена в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследование включались больные РЯ II-IV стадий, не имеющие серьезных сопутствующих заболеваний и не получавшие ранее ХТ. Критериями включения в исследование были возраст 18-70 лет, удовлетворительное общее состояние, нормальная функция кроветворения, почек, печени, морфологически подтвержденный диагноз РЯ. С 2015 по 2018 гг. в исследование в общей сложности были включены 26 больных. Клинико-морфологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

На первом этапе у всех больных было выполнено хирургическое вмешательство, во время которого производился забор опухолевой ткани. В послеоперационном периоде все больные получили 6 курсов стандартной платиносодержащей ХТ по схеме карбоплатин АUC6 или цисплатин 75 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели. После завершения ХТ больные наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 мес. для оценки времени без прогрессирования. В процессе наблюдения каждые 3 мес. производился осмотр, выяснение жалоб, УЗИ органов брюшной полости и малого таза и определение маркера СА 125; по показаниям выполнялись КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза.

ДНК из образцов опухолевой ткани выделяли с помощью набора Diatom DNA Prep 400 (Изоген, Россия). Анализ полиморфных маркеров в образцах тканей опухоли проводился параллельно двумя раз-

Таблица 1.

Характеристика больных РЯ, включенных в исследование.

Показатель	Значение n, (%)
Возраст, медиана (минимум-максимум)	54 (41-72) года
Стадия:	
II	5 из 26 (19,2%)
III	16 из 26 (61,5%)
IV	5 из 26 (19,2%)
Гистологическая характеристика опухоли:	
серозный рак	21 из 26 (80,8%)
светлоклеточный рак	2 из 26 (7,7%)
эндометриоидный рак	3 из 26 (11,5%)
Объем хирургического вмешательства:	
оптимальная циторедукция	8 из 26 (30,8%)
неоптимальная циторедукция	18 из 26 (69,2%)
Время наблюдения (медиана):	15,7 мес.
минимальное	6,5 мес.
максимальное	33,5 мес.

личными методиками для исключения возможных ошибок метода.

Были определены полиморфные маркеры *Gln399Arg XRCC1*, *Lys751Gln ERCC2* и *Ser31Arg CDKN1A* в опухолевой ткани. Анализ генотипов полиморфных маркеров исследованных генов проводился с помощью метода ПЦР-ПДРФ – анализ с использованием эндонуклеаз рестрикции производства Сибэнзим (Россия) и набора реактивов «PCRMix-HS» (Евроген, Россия). Для верификации исследования параллельно была использована ПЦР в реальном времени с последующим анализом кривых плавления продукта ПЦР на амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) с использованием набора qPCRMix-HS SYBR (Евроген, Россия) (рис. 1). Последовательности олигонуклеотидов и условия проведения ПЦР приведены в табл. 2. Резуль-

таты определения маркеров различными методами были сопоставлены между собой и с клиническими данными (ВБП).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Сравнение кривых времени до прогрессирования в зависимости от изученных маркеров проводилось с помощью метода Каплана-Мейера с использованием лонг-ранг теста (long-rank test).

Результаты исследования

Были изучены полиморфные маркеры генов репарации ДНК (*XRCC1*, *ERCC2*) и гена регуляции клеточного цикла *CDKN1A*. Результаты анализа маркеров, полученные в ходе работы, были сопоставлены с длительностью ВБП для выявления связи каждого маркера с ответом опухоли на химиотерапию.

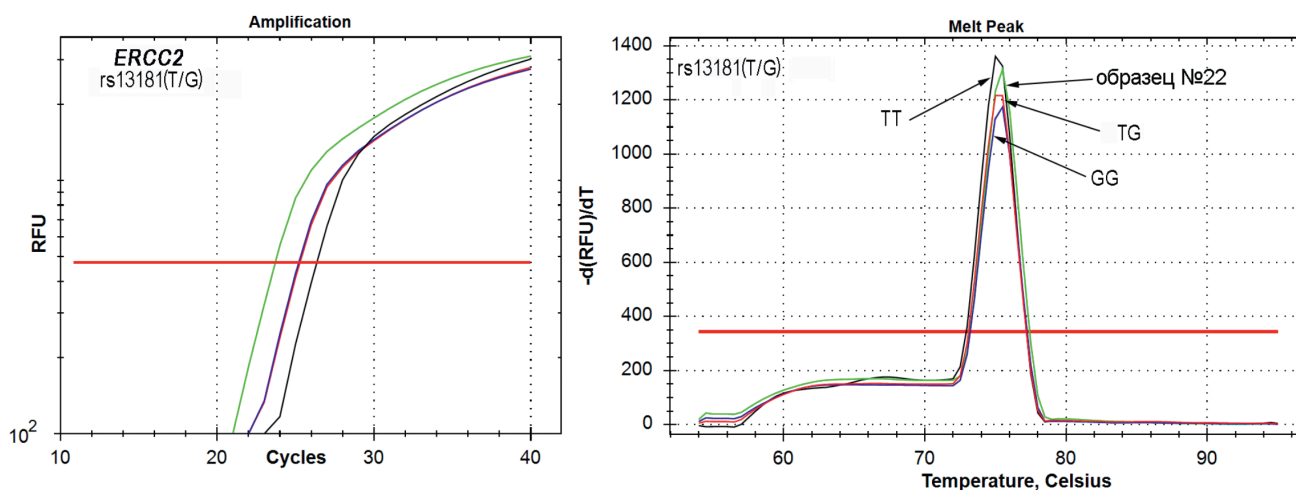


Рис. 1. Анализ генотипа полиморфного маркера методом ПЦР в реальном времени с последующим анализом кривых плавления продукта ПЦР на примере маркера *Lys751Gln ERCC2* и образца № 22.

Таблица 2.

Условия проведения анализа полиморфных маркеров.

ПЦР в реальном времени				
Маркер	Праймеры	$T_{отж}, ^\circ C$		
<i>Gln399Arg XRCC1</i>	F: ctttgccctcagatcacacctaact R: tctgggctgggaccacctgtgttc	60		
<i>Lys751Gln ERCC2</i>	F: ctctgttctctcagaggatcagc R: actcaggagtcaccaggaaccgttta	60		
<i>Ser31Arg CDKN1A</i>	F: gtcagaaccggctgggatg R: ctctcccaactcatcccgg	60		
ПЦР-ПДРФ				
Маркер	Праймеры	$T_{отж}, ^\circ C$	Длина продукта, п.н.	Эндонуклеаза рестрикции
<i>Gln399Arg XRCC1</i>	F: tgccccgctcctctcagtagtct R: tctctgtctgtctccccctgtctct	60	342	<i>MspI</i>
<i>Lys751Gln ERCC2</i>	F: cctgcgattaaaggctgtggac R: ggatggccccgctctggattat	60	386	<i>PstI</i>
<i>Ser31Arg CDKN1A</i>	F: gtcagaaccggctgggatg R: ctctcccaactcatcccgg	60	272	<i>Bsp1720I</i>

Из 26 больных, включенных в анализ, у 20 больных было выявлено наличие аллеля *Gln* полиморфного маркера *Gln399Arg XRCC1*, что имело тенденцию к связи с большим значением ВБП (14,1 мес. — у больных с наличием аллеля *Gln* в сравнении с 10,9 мес. в подгруппе больных с отсутствием аллеля *Gln*; $p = 0,09$; long-rank test) (рис. 2, А). Та же закономерность выявлена при рассмотрении генотипов данного маркера и их связи с ВБП (рис. 2, Б). Медианы ВБП для генотипов с аллелем *Gln* (*Gln/Gln*, *Gln/Arg*) не отличаются от медианы ВБП генотипа *Arg/Arg*, $p=0,088$ (*Arg/Arg* = 10,9 мес.; *Gln/Arg* = 16,5 мес.; *Gln/Gln* = 15,0 мес.).

Носительство аллеля *Gln* маркера *Lys751Gln ERCC2* было выявлено у 16 из 26 больных и ассоциировалось с тенденцией к сокращению медианы ВБП по сравнению с больными, в опухолевой ткани которых этот аллель отсутствовал (14,1 и 17,0 мес. соответственно, $p = 0,52$, long-rank test), однако различия не достигли статистической значимости. Такая же закономерность прослеживалась при анализе связи длительности ВБП с генотипами. Медиана ВБП для генотипа *Gln/Gln* составила 12,8 мес., тогда как для двух других генотипов — 15,4 мес. (*Lys/Lys*) и 14,1 мес. (*Lys/Gln*), однако статистической значимости эти различия не достигли, $p = 0,588$.

Носительство аллеля *Arg* маркера *Ser31Arg CDKN1A* в образцах опухолевой ткани было выявлено у 7 из 26 больных, при этом существенных различий в медианах ВБП по сравнению с больными, в опухолевой ткани которых этот аллель отсутствовал, не наблюдалось (15,4 и 13,8 мес. соответственно, $p = 0,778$; long-rank test). При анализе связи генотипов маркера с длительностью ВБП в опухолевой ткани обнаружена тенденция к увеличению медианы ВБП у но-

сителей генотипа *Arg/Arg* (17,2 мес.) по сравнению с двумя другими генотипами (*Ser/Ser* = 13,8 мес.; *Ser/Arg* = 12,8 мес.), различия не достигли статистической значимости ($p = 0,81$).

Известно, что одним из важнейших прогностических факторов возникновения рецидива при РЯ является объем хирургического лечения. В связи с этим было проведено изучение влияния на ВБП каждого исследованного маркера в зависимости от объема хирургического лечения (оптимальный или неоптимальный). В подгруппе больных, которым была выполнена циторедуктивная операция оптимального объема, носительство аллеля *Arg* маркера *Ser31Arg* гена *CDKN1A* ассоциировалось с уменьшением медианы ВБП, различия достигли статистической значимости ($(Arg-)$ = 19,1 мес., $(Arg+)$ = 12,8 мес., $p = 0,04$) (рис. 3, А). При неоптимальной циторедуктивной операции различия в медианах ВБП не достигли статистической значимости ($(Arg-)$ = 11,3 мес., $(Arg+)$ = 15,6 мес., $p = 0,25$) (рис. 3, Б).

Влияние маркера *Gln399Arg XRCC1* в подгруппах с различным объемом хирургического лечения оценить не удалось в связи с малым количеством больных в подгруппах. У двух носителей генотипа *Gln/Gln* рецидив РЯ зафиксирован не был, тогда как при наличии аллеля *Arg* рецидив был зафиксирован у 2 из 6 больных; $p = 0,36$. В подгруппе больных, которым была проведена неоптимальная циторедуктивная операция, закономерность наблюдалась такая же, как для общей группы больных: наличие аллеля *Gln* ассоциировалось с увеличением медианы ВБП, однако различия не достигли статистической значимости ($(Gln+)$ = 15,6 мес., $(Gln-)$ = 10,9 мес. $p = 0,30$). Для маркера *Lys751Gln* гена *ERCC2* влияния на ВБП в зависимости от объема хирургического вмешательства выявлено не было.

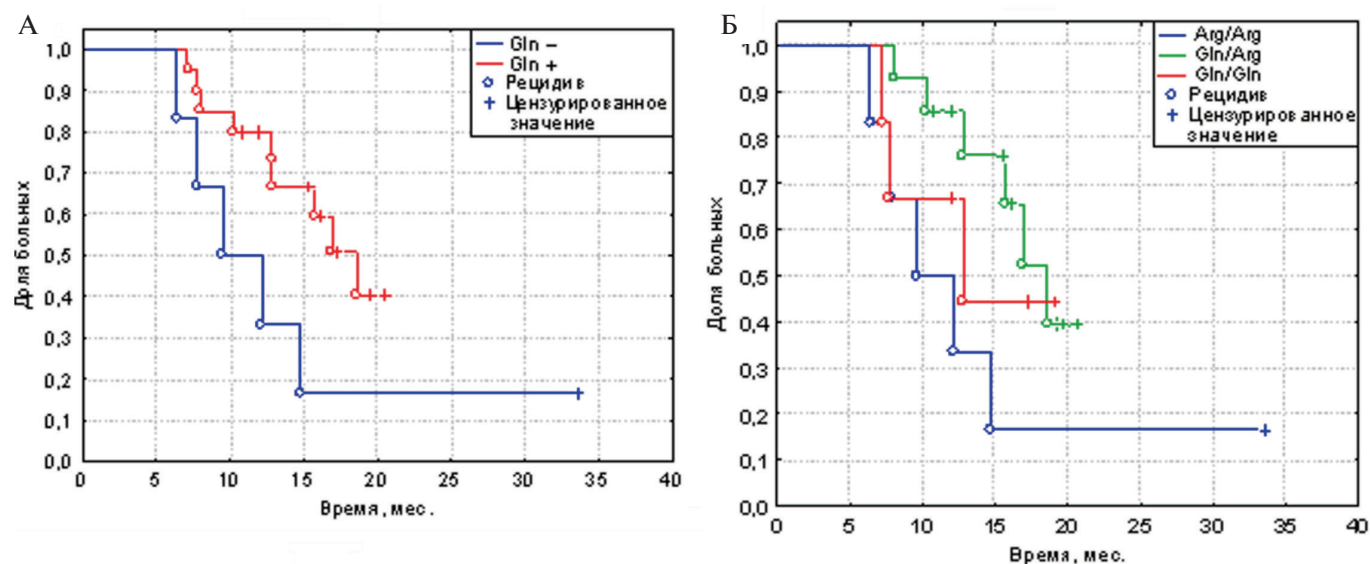


Рис. 2. ВБП в зависимости от статуса маркера *Gln399Arg* гена *XRCC1*: А – носительство аллеля *Gln*; Б – носительство генотипов маркера *Gln399Arg XRCC1*.

Обсуждение

Большая часть повреждений ДНК восстанавливается системой BER (base excision repair) – эксцизионной репарацией ДНК. В системе эксцизионной репарации ДНК ген *XRCC1* (X-ray repair cross complementing protein 1) кодирует один из важнейших ферментов, который активен в отношении поврежденных оснований и однопочечных разрывов ДНК, вызванных алкилирующими агентами и ионизирующей радиацией, а также играет ключевую роль во всей системе BER. Данный ген расположен на хромосоме 19q13.2-13.3 и имеет несколько полиморфных маркеров. Среди них один из наиболее распространенных – маркер *Gln399Arg*, расположенный в функционально важном домене белка и обладающий наибольшим влиянием на его функцию. Он связан с заменой *A* на *G* в позиции 1316 (399 кодоне). Это приводит к изменению аминокислотного состава кодируемого белка в 399 позиции, замене глутамина (*Gln*) на аргинин (*Arg*). Таким образом, изменяется конформация белка *XRCC1* и снижается сродство к многокомпонентному белковому комплексу, участвующему в процессе репарации, и, как следствие, уменьшается активность координатора эксцизионной репарации и скорость сборки всего комплекса. При этом показано уменьшение активности фермента, что приводит к нарушениям в системе BER репарации ДНК [19].

В нашем исследовании генотип *Gln/Gln* ассоциировался с тенденцией к увеличению медианы ВБП ($p = 0,09$), что отражает более высокую эффективность ХТ с использованием препаратов платины. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) для исследованного нами маркера *Gln399Arg XRCC1*

были получены сходные закономерности при изучении ответа на ХТ по показателю общей выживаемости, ВБП и риска смерти. Выявлено, что генотип *Gln/Gln* ассоциируется с большей продолжительностью жизни и меньшим риском смерти от НМРЛ (HR = 0,42, 95% CI 0,21–0,82) [20]. В исследовании с участием больных неоперабельным НМРЛ выявлено статистически значимое снижение риска смерти у носителей генотипов *Arg/Gln* и *Gln/Gln* по сравнению с генотипом *Arg/Arg* (HR 0,67, 95% CI 0,47–0,96, $p = 0,030$) [21]. В другой работе была обнаружена ассоциация генотипа *Gln/Gln (A/A)* с лучшими показателями ВБП и общей выживаемости (HR = 0,61 и 0,55, соответственно) у больных НМРЛ [22]. Мета-анализ, проведенный по 17 публикациям, посвященным данному полиморфному маркеру, показал, что больные с генотипом *Gln/Gln (A/A)* имеют лучшие показатели общей выживаемости при проведении платиносодержащей ХТ по (HR = 1,69, 95% CI 1,12–2,64, $p < 0,05$) [23]. В литературе описаны работы по исследованию связи маркера *Gln399Arg XRCC1* с ответом на ХТ при РЯ, однако они проведены с участием азиатской популяции больных (в Китае) [24–27]. Кроме того, в этих работах основным клиническим параметром, по которому оценивалась эффективность ХТ, являлась общая выживаемость, которая определяется не только эффективностью лечения, но и биологическими особенностями опухоли. Результаты этих исследований неоднозначны, часть из них говорит об отсутствии связи данного маркера с общей выживаемостью, в других работах была обнаружена такая связь. Однако, известно, что ряд полиморфных маркеров существенно различаются по своим проявлениям в азиатской и европейской популяциях, часто диаметрально противоположно.

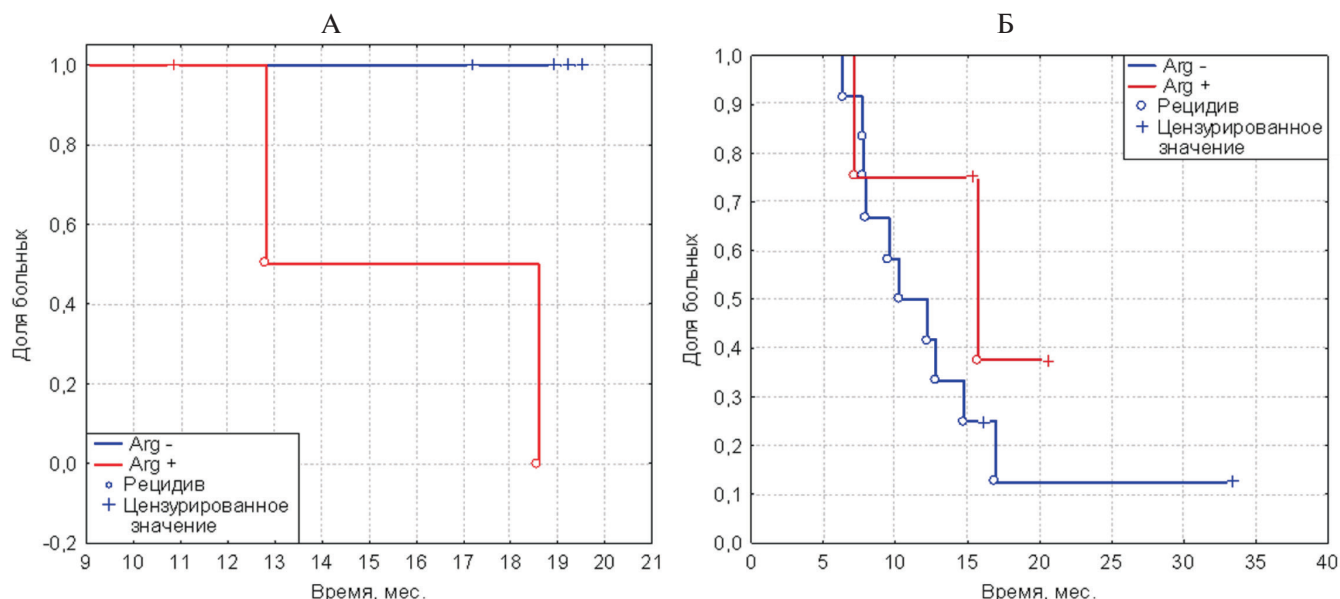


Рис. 3. ВБП в зависимости от статуса маркера *Ser31Arg* гена *CDKN1A*. А – при оптимальной циторедуктивной операции. Б – при неоптимальной циторедуктивной операции.

ложно. В частности, в мета-анализе J. Asis и соавт. (2017) обнаружена связь двух маркеров гена *ERCC2* с повышением риска смерти для азиатской популяции, тогда как для европейской популяции наблюдалось снижение риска смерти для обоих маркеров этого гена [28]. Наши результаты подтверждают это наблюдение.

Ген *ERCC2* (Excision repair cross-complimenting rodent repair group 2), или *XPD*, входит в систему эксцизионной репарации нуклеотидов (NER, nucleotide excision repair). Эта репаративная система уникальна тем, что способна репарировать структурно и химически различные субстраты, такие как последствия воздействия алкилирующих агентов, цисплатин-гуаниновые аддукты, формирующиеся в процессе ХТ препаратами платины и повреждения, вызванные ионизирующим излучением. Ген *ERCC2* играет ключевую роль в данной системе репарации ДНК. Он расположен на хромосоме 19q13.2-13.3. В 23 экзоне гена существует замена Т→G в 2251 положении (751 кодон), которая ведет к замене лизина (*Lys*) на глутамин (*Gln*) в белковом продукте. Известно, что минорные варианты полиморфного маркера *ERCC2 Lys751Gln* ассоциированы со снижением репаративной активности и увеличением чувствительности к канцерогенам [29].

В нашей работе показано уменьшение медианы ВБП у больных с наличием аллеля *Gln* (14,1 в сравнении с 17,0 мес. в подгруппе больных с отсутствием аллеля *Gln*, различия не достигли статистической значимости ($p = 0,52$), что, возможно, связано с малым количеством больных в исследовании. В работе A.V. Khrunov и соавт, посвященной изучению полиморфных маркеров *Asp312Asn* и *Lys751Gln* гена *ERCC2* у больных РЯ, было выявлено, что пациенты, имеющие гетерозиготный генотип данных маркеров (*312Asp/Asn* или *751Lys/Gln*, соответственно) имеют достоверно большее значение ВБП по сравнению с носителями генотипов *312Asp/Asp* или *751Lys/Lys* ($p = 0,027$ и $p = 0,017$, соответственно) [30]. В работе S. Lambrechts выявлено, что носители генотипа *Gln/Gln* маркера *Asp312Asn* данного гена имеют больший бесплатиновый интервал (ВБП), $p = 0,016$ [31]. При проведении мета-анализа выявлено снижение риска смерти для носителей аллеля *Gln* маркера *Lys751Gln* гена *ERCC2* в европейской популяции (aHR = 0,10) [28].

Важным моментом в функционировании клетки является контроль состояния ДНК в сверхочных точках при прохождении клеточного цикла, большая часть которого осуществляется p53-зависимым путем. Одна из основных мишеней действия белка p53 – белок p21, который кодируется геном *CDKN1A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A). Этот ген находится у человека на 6 хромосоме (6p21.2). Белок p21 – это универсальный ингибитор всех ключевых регуляторов клеточного цикла – циклин-зависимых киназ. Комплекс белка p53 с геном *CDKN1A* индуцирует его транскрипцию и опосредованный G₁/S арест клеточного цикла, играя критическую роль в

клеточном ответе на повреждение ДНК. Таким образом, он блокирует репликацию ДНК, отвечая за p53-зависимую остановку клеточного цикла. Полиморфный маркер *Ser31Arg* характеризуется заменой С→А, которая приводит к замене аминокислоты серин (*Ser*) на аргинин (*Arg*) в 31 кодоне белкового продукта. Показано, что носительство хотя бы одного аллеля *Arg* приводит к снижению экспрессии мРНК гена *CDKN1A* на 38% [32].

В нашей работе обнаружена тенденция к увеличению медианы ВБП у носителей генотипа *Arg/Arg* (17,2 мес.) по сравнению с двумя другими генотипами (*Ser/Ser* = 13,8 мес.; *Ser/Arg* = 12,8 мес.), различия не достигли статистической значимости ($p = 0,81$), что, вероятно, связано с небольшим количеством больных в сравниваемых группах. В работе A.M. Santos и соавт. по исследованию генов *CDKN1A* (маркер 3'UTR) и *TP53 (Arg72Pro)* у больных НМРЛ было выявлено влияние данного гена на ВБП: отсутствие минорных аллелей маркеров этих генов ассоциировалось со значительным увеличением данного показателя ($p = 0,02$) [18].

При изучении связи маркера *Ser31Arg* гена *CDKN1A* с ВБП в зависимости от объема хирургического лечения (оптимальный или неоптимальный) нами были впервые выявлены статистически значимые различия в немногочисленной группе больных. В подгруппе оптимальной циторедуктивной операции значение медианы ВБП достоверно уменьшалось при носительстве аллеля *Arg* ($p = 0,04$). При неоптимальной циторедуктивной операции влияние остаточной опухоли, вероятно, превалировало над вкладом полиморфного маркера, и различия в медианах ВБП не достигали статистической значимости. При анализе литературы не было обнаружено подобных работ, посвященных исследованию связи маркера *Ser31Arg* с эффективностью терапии РЯ в зависимости от объема хирургического лечения.

Таким образом, в нашем исследовании наличие аллеля *Gln* гена *XRCC1* ассоциировалось с тенденцией к большей продолжительности ВБП; носительство аллеля *Arg* гена *CDKN1A* в случае выполнения оптимальной циторедуктивной операции ассоциировалось с уменьшением продолжительности ВБП после платиносодержащей ХТ. В отечественной литературе мы не нашли данных, касающихся изучения связи этих маркеров с эффективностью платиносодержащей терапии при РЯ. Это обосновывает целесообразность дальнейшего изучения данных показателей на репрезентативной группе больных.

Заключение

В проведенном исследовании выявлена взаимосвязь статуса полиморфных маркеров генов *XRCC1* и *CDKN1A* с длительностью ремиссии после платиносодержащей химиотерапии рака яичника, что делает целесообразным дальнейшее изучение данных молекулярно-генетических факторов на более репрезентативной группе больных раком яичника.

Список литературы

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Cho K.R., Shih Ie.M. Ovarian cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4: 287-313. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Siegel K., Naishadham D., Jemal. A. Cancer statics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11-30. DOI: 10.3322/caac.21166
- Paul A., Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2014; 19: 605-618. DOI: 10.2741/4230
- Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q., Juul N., Leong C.O., Calogrias D., Buraimoh A., Fatima A., Gelman R.S., Ryan P.D., Tung N.M., De Nicolo A., Ganesan S., Miron A., Colin C., Sgroi D.C., Ellisen L.W., Winer E.P., Garber J.E. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(7): 1145-1153. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C., Klady J., Gorski B., Lubinski J., Narod S.A. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115(2): 359-363. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
- Moiseyenko V.M., Dolmatov G.D., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Volkov N.M., Chubenko V.A., Abduloeva N.Kh, Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation. *Med. Oncol.* 2015; 32(4): 89. DOI: 10.1007/s12032-015-0514-1
- Hollis R.L., Churchman M., Gourley C. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 2539-2551. doi: 10.2147/OTT.S102569
- Dann R.B., DeLoia J.A., Timms K.M., Zorn K.K., Potter J., Flake D.D. 2nd, Lanchbury J.S., Krivak T.C. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012. 125(3): 677-682. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.006
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germline BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369(2): 363-367. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
- Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., Maggiorotto F., Piva E., Pivetta E., Ponzzone R., Pasini B. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecanmedicalscience.* 2016; 10: 639. DOI: 10.3332/ecancer.2016.639
- Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1): 5. DOI: 10.1186/1897-4287-7-5
- Di Francia R., De Lucia L., Di Paolo M., Di Martino S., Del Pup L., De Monaco A., Lleshi A., Berretta M. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the Fluoropyrimidine/Oxaliplatin based therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sc.* 2015; 19(22): 4443-4454.
- Vella N., Aiello M., Russo A.E., Scalisi A., Spandidos D.A., Toffoli G., Sorio R., Libra M., Stivala F. "Genetic profiling" and ovarian cancer therapy (review). *Mol. Med. Rep.* 2011; 4(5): 771-777. DOI: 10.3892/mmr.2011.512
- Богуш Т.А., Стенина М.Б., Богуш Е.А., Заркуа В.Т., Калужный С.А., Мамичев И.А., Тюлядина А.С., Тюлядин С.А. Количественные показатели экспрессии ERCC1 в ткани серозного рака яичников и эффективность I линии химиотерапии с включением препаратов платины. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; 1-2: 24-31.
- Kudo K., Gavin E., Das S., Amable L., Shevde L.A., Reed E. Inhibition of Gli1 results in altered c-Jun activation, inhibition of cisplatin-induced upregulation of ERCC1, XPD and XRCC1, and inhibition of platinum-DNA adduct repair. *Oncogene.* 2012; 31(44): 4718-4724. DOI: 10.1038/onc.2011.610
- Santos A.M., Sousa H., Portela C., Pereira D., Pinto D., Catarino R., Rodrigues C., Araujo A.P., Lopes C., Medeiros R. TP53 and P21 polymorphisms: response to cisplatin/paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340(1): 256-262. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.11.176
- Hanssen-Bauer A., Solvang-Garten K., Akbari M., Otterlei M. X-ray repair cross complementing protein 1 in base excision repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 17210-17229. DOI: 10.3390/ijms131217210
- Ke H.G., Li J., Shen Y., You Q.S., Yan Y., Dong H.X., Liu J.H., Shen Z.Y. Prognostic Significance of GSTP1, XRCC1 and XRCC3 Polymorphisms in NSCLC Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (9): 4413-4416. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4413
- Butkiewicz D., Drosik A., Suwinski R., Krzeński M., Rusin M., Kosarewicz A., Rachtan J., Matuszczyk I., Gawkowska-Suwińska M. Influence of DNA repair gene polymorphisms on prognosis in inoperable non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy and platinum-based chemotherapy. *Int. J. Cancer.* 2012; 131: E1100-E1108. DOI: 10.1002/ijc.27596
- Zhang L., Ma W., Li Y., Wu J., Shi G.Y. Pharmacogenetics of DNA repair gene polymorphisms in non-small-cell lung carcinoma patients on platinum-based chemotherapy. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(1): 228-236. DOI: 10.4238/2014.January.14.2
- Chen J., Zhao Q., Shi G., Wang L. XRCC1 Arg399Gln and clinical outcome of platinum-based treatment for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis in 17 studies. *J. Zhejiang Univ.-Sci. B (Biomed & Biotechnol).* 2012; 13(11): 875-883. DOI: 10.1631/jzus.B1200083
- Kang S., Sun H.-Y., Zhou R.-M., Wang N., Hu P., Li Y. DNA Repair Gene SNPs and Clinical Outcome of Epithelial Ovarian Cancer with Platinum-based Chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 941-946. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.2.941
- Zhai X.H., Huang J., Wu F.X., Zhu D.Y., Wang A.C. Impact of XRCC1, GSTP1, and GSTM1 polymorphisms on the survival of ovarian carcinoma patients treated with chemotherapy. *Oncol. Res. Treat.* 2016; 39: 440-446. DOI: 10.1159/000447337
- Zhang Z., Xiang Q., Mu G., Xie Q., Chen Sh., Zhou Sh., Hu K.Y. XRCC1 polymorphism and overall survival in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. A systematic review and MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97: 45. DOI: 10.1097/MD.00000000000012996
- Li K., Li W. Association between polymorphisms of XRCC1 and ADPRT genes and ovarian cancer survival with platinum-based chemotherapy in Chinese population. *Mol. Cell Biochem.* 2013; 372: 27-33. DOI: 10.1007/s11010-012-1442-4
- Asis J., Pereira C., Nogueira A., Pereira D., Carreira R., Medeiros R. Genetic variants as ovarian cancer first-line treatment hallmarks: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 35-52. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.001
- Xiao S., Cui S., Lu X., Guan Y., Li D., Liu Q., Cai Y., Jin C., Yang J., Wu S., van der Straaten T. The ERCC2/XPD Lys751Gln polymorphism affects DNA repair of benzo[a]pyrene induced damage, tested in an in vitro model. *Toxicol. In Vitro.* 2016; 34: 300-8. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.04.015
- Khrunin A.V., Moisseev A., Gorbunova V., Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10: 54-61. DOI: 10.1038/tpj.2009.45
- Lambrechts S., Lambrechts D., Despierre E., Nieuwenhuysen E.V., Smeets D., Debruyne Ph.R., Renard V., Vroman Ph., Luyten D., Neven P., Amant F., Leunen K., Vergote I. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmac. Toxicol.* 2015; 16: 2. DOI 10.1186/s40360-015-0001-5
- Su L., Sai Y., Fan R., Thurston S.W., Miller D.P., Zhou W., Wain J.C., Lynch T.J., Liu G., Christiani D.C. P53 (codon 72) and P21 (codon 31) polymorphisms alter in vivo mRNA expression of p21. *Lung Cancer.* 2003; 40(3): 259-266. DOI: 10.1016/S0169-5002(03)00081-3

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre, L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Cho K.R., Shih Ie.M. Ovarian cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4: 287-313. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246
- [*Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*]. Eds. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: MRIO P.A. Herzen – department of FSBI “NMRRC” Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 250 p. (in Russian)
- Siegel K., Naishadham D., Jemal. A. Cancer statics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11-30. DOI: 10.3322/caac.21166
- Paul A., Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2014; 19: 605-618. DOI: 10.2741/4230
- Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q., Juul N., Leong C.O., Calogrias D., Buraimoh A., Fatima A., Gelman R.S., Ryan P.D., Tung N.M., De Nicolo A., Ganesan S., Miron A., Colin C., Sgroi D.C., Ellisen L.W., Winer E.P., Garber J.E. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(7): 1145-1153. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C., Kladny J., Gorski B., Lubinski J., Narod S.A. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115(2): 359-363. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
- Moiseyenko V.M., Dolmatov G.D., Moiseyenko F.V., Ivantsov A.O., Volkov N.M., Chubenko V.A., Abduloeva N.Kh, Bogdanov A.A., Sokolenko A.P., Imyanitor E.N. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation. *Med. Oncol.* 2015; 32(4): 89. DOI: 10.1007/s12032-015-0514-1
- Hollis R.L., Churchman M., Gourley C. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2539-2551. doi: 10.2147/OTT.S102569
- Dann R.B., DeLoia J.A., Timms K.M., Zorn K.K., Potter J., Flake D.D. 2nd, Lanchbury J.S., Krivak T.C. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012. 125(3): 677-682. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.006
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitor E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369(2): 363-367. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
- Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E., Maggiorotto F., Piva E., Pivetta E., Ponzzone R., Pasini B. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 639. DOI: 10.3332/ecancer.2016.639
- Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitor E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1): 5. DOI: 10.1186/1897-4287-7-5
- Di Francia R., De Lucia L., Di Paolo M., Di Martino S., Del Pup L., De Monaco A., Lleshi A., Berretta M. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the Fluoropyrimidine/Oxaliplatin based therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2015; 19(22): 4443-4454.
- Vella N., Aiello M., Russo A.E., Scalisi A., Spandidos D.A., Toffoli G., Sorio R., Libra M., Stivala F. “Genetic profiling” and ovarian cancer therapy (review). *Mol. Med. Rep.* 2011; 4(5): 771-777. DOI: 10.3892/mmr.2011.512
- Bogush T.A., Stenina M.B., Boguh E.A., Zarkua V.T., Kalyuzhny S.A., Mamichev I.A., Tyulandina A.S., Tuylandin S.A., Polotsky B.E., Davidov M.M. [The quantitative indices of ERCC1 expression in serous ovarian cancer tissue and the efficacy of first-line platinum-based chemotherapy]. *Antibiotiki i chemioterapiya. [Antibiotics and chemotherapy]*. 2018; 1-2: 24-31. (in Russian)
- Kudo K., Gavin E., Das S., Amable L., Shevde L.A., Reed E. Inhibition of Gli1 results in altered c-Jun activation, inhibition of cisplatin-induced upregulation of ERCC1, XPD and XRCC1, and inhibition of platinum-DNA adduct repair. *Oncogene.* 2012; 31(44): 4718-4724. DOI: 10.1038/onc.2011.610
- Santos A.M., Sousa H., Portela C., Pereira D., Pinto D., Catarino R., Rodrigues C., Araujo A.P., Lopes C., Medeiros R. TP53 and P21 polymorphisms: response to cisplatin/paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340(1): 256-262. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.11.176
- Hanssen-Bauer A., Solvang-Garten K., Akbari M., Otterlei M. X-ray repair cross complementing protein 1 in base excision repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 17210-17229. DOI: 10.3390/ijms131217210
- Ke H.G., Li J., Shen Y., You Q.S., Yan Y., Dong H.X., Liu J.H., Shen Z.Y. Prognostic Significance of GSTP1, XRCC1 and XRCC3 Polymorphisms in NSCLC Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13(9): 4413-4416. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.9.4413
- Butkiewicz D., Drosik A., Suwinski R., Krzeński M., Rusin M., Kosarewicz A., Rachtan J., Matuszczyk I., Gawkowska-Suwińska M. Influence of DNA repair gene polymorphisms on prognosis in inoperable non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy and platinum-based chemotherapy. *Int. J. Cancer.* 2012; 131: E1100-E1108. DOI: 10.1002/ijc.27596
- Zhang L., Ma W., Li Y., Wu J., Shi G.Y. Pharmacogenetics of DNA repair gene polymorphisms in non-small-cell lung carcinoma patients on platinum-based chemotherapy. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(1): 228-236. DOI: 10.4238/2014.January.14.2
- Chen J., Zhao Q., Shi G., Wang L. XRCC1 Arg399Gln and clinical outcome of platinum-based treatment for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis in 17 studies. *J. Zhejiang Univ.-Sci. B (Biomed & Biotechnol).* 2012; 13(11): 875-883. DOI: 10.1631/jzus. B1200083
- Kang S., Sun H.-Y., Zhou R.-M., Wang N., Hu P., Li Y. DNA Repair Gene SNPs and Clinical Outcome of Epithelial Ovarian Cancer with Platinum-based Chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 941-946. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.2.941
- Zhai X.H., Huang J., Wu F.X., Zhu D.Y., Wang A.C. Impact of XRCC1, GSTP1, and GSTM1 polymorphisms on the survival of ovarian carcinoma patients treated with chemotherapy. *Oncol. Res. Treat.* 2016; 39: 440-446. DOI: 10.1159/000447337
- Zhang Z., Xiang Q., Mu G., Xie Q., Chen Sh., Zhou Sh., Hu K.Y. XRCC1 polymorphism and overall survival in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy: A systematic review and MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97: 45. DOI: 10.1097/MD.00000000000012996
- Li K., Li W. Association between polymorphisms of XRCC1 and ADPRT genes and ovarian cancer survival with platinum-based chemotherapy in Chinese population. *Mol. Cell Biochem.* 2013; 372: 27-33. DOI: 10.1007/s11010-012-1442-4
- Asis J., Pereira C., Nogueira A., Pereira D., Carreira R., Medeiros R. Genetic variants as ovarian cancer first-line treatment hallmarks: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 35-52. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.001
- Xiao S., Cui S., Lu X., Guan Y., Li D., Liu Q., Cai Y., Jin C., Yang J., Wu S., van der Straaten T. The ERCC2/XPD Lys751Gln polymorphism affects DNA repair of benzo[a]pyrene induced damage, tested in an in vitro model. *Toxicol. In Vitro.* 2016; 34: 300-8. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.04.015
- Khrunin A.V., Moiseev A., Gorbunova V., Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10: 54-61. DOI: 10.1038/tj.2009.45
- Lambrechts S., Lambrechts D., Despierre E., Nieuwenhuysen E.V., Smeets D., Debruyne Ph.R., Renard V., Vroman Ph., Luyten D., Neven P., Amant F., Leunen K., Vergote I. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmac. Toxicol.* 2015; 16: 2. DOI: 10.1186/s40360-015-0001-5
- Su L., Sai Y., Fan R., Thurston S.W., Miller D.P., Zhou W., Wain J.C., Lynch T.J., Liu G., Christiani D.C. P53 (codon 72) and P21 (codon 31) polymorphisms alter in vivo mRNA expression of p21. *Lung Cancer.* 2003; 40(3): 259-266. DOI: 10.1016/S0169-5002(03)00081-3

Сведения об авторах:

Заварыкина Татьяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук

Тюляндина Александра Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Логинов Виталий Игоревич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»

Бурдённий Алексей Михайлович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Аткарская Марина Васильевна – научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук

Бреннер Полина Константиновна – студентка ветеринарно-биологического факультета отделения «Биохимия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина»

Капралова Мария Андреевна – студентка ветеринарно-биологического факультета отделения «Биохимия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина»

Стенина Марина Борисовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации