

Генетична схильність до бронхолегеневої патології у працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості: аналіз п'яти поліморфізмів генів репарації ДНК

Т.А. Андрущенко¹, С.В. Гончаров², В.Є. Досенко²

¹Державна Установа «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»; Київ e-mail: impr-cys@ukr.net

²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ

Вивчали розподіл частот генотипів генів XPD (rs13181, rs799793), ERCC1 (rs11615), XRCC3 (rs861539) і XRCC1 (rs25487) у працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості (шахтарі і працівники азбестоцементних заводів (n=214) для виявлення маркерів ризику розвитку бронхолегеневої патології. У 90 осіб хворих на бронхолегеневу патологію і 124 осіб, що працюють у тих самих умовах, але без захворювань дихальної системи, методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначено поліморфізми генів репарації ДНК: XPD (rs13181, rs799793), ERCC1 (rs11615), XRCC1 (rs25487) і XRCC3 (rs861539). Встановлено генотипи, асоційовані з ризиком розвитку бронхолегеневої патології: XPD•C/C (rs13181) ($P \leq 0,04$, $\chi^2=4,11$; OR=2,13; 95%CI: 0,96-4,78), XRCC1•A/A (rs25487) ($P \leq 0,009$, $\chi^2=6,73$; OR=3,31; 95%CI: 1,20-9,47). Також визначено генотипи, які можливо сприяють резистентності до розвитку зазначених захворювань: XPD•A/C (rs13181) ($P \leq 0,03$, $\chi^2=4,48$; OR=0,55; 95%CI: 0,30-0,99), XRCC1•G/A (rs25487) ($P \leq 0,04$, $\chi^2=4,16$; OR=0,56; 95%CI: 0,31-1,02). Отримані результати вказують про значення поліморфізмів генів репарації ДНК у формуванні бронхолегеневої патології певних професійних груп, що відкриває перспективи для розробки сучасних заходів профілактики.

Ключові слова: SNP; XPD; ERCC1; XRCC1; XRCC3; бронхолегенева патологія.

ВСТУП

Захворювання органів дихання від впливу промислових аерозолів посідають провідні позиції в структурі професійних захворювань і лишаються проблемою медицини праці, у зв'язку з чим їх профілактика є важливою медичною, соціальною та економічною задачею [1]. Нині очевидно, що характер патології бронхів і легенів, клінічний перебіг та ускладнення визначаються не тільки пиловими навантаженнями, складом промислових аерозолів, їх агресивністю, але також індивідуальними особливостями організму, які можуть призводити до підвищеної стійкості або схильності [1]. Згідно

© Т.А. Андрущенко, С.В. Гончаров, В.Є. Досенко

з сучасними уявленнями етіологія бронхолегеневої патології багатофакторна і полігенна. Ризик її розвитку індивідуально визначений і значною мірою залежить від генетично детермінованої активності ферментів у системах, що забезпечують метаболізм, і від поліморфізму генів (SNP – від англ. single nucleotide polymorphism), які регулюють імунну відповідь, тощо [2-4].

До теперішнього часу в науковій літературі зібрано досить багато даних щодо SNP генів репарації ДНК, пов'язаних з факторами підвищеного ризику цілої низки онкопатологій різноманітних типів і локалізацій [5]. Відомо декілька десятків SNP, залучених до різних видів репарації, а також, те, що поліморфні

варіанти генів здатні впливати на структуру та активність репараційних ферментів [6, 7]. Встановлено, що порушення в системі контролю за процесами репарації ДНК та апоптозу викликані не тільки генетичними та епігенетичними порушеннями, але й варіабельністю функціонування генів, яка зумовлена генетичним поліморфізмом [8]. Тому вивчення SNP генів репарації ДНК у формуванні індивідуальної чутливості геному до пошкоджуючих мутагенних впливів активно вивчається.

У структурі шкідливих і небезпечних професійних факторів, які можуть призводити до розвитку бронхолегеневої патології (БЛП) у наявності такі, що спричиняють порушення репарації ДНК: пил фіброгенної дії різного походження, хімічні речовини, фізичні фактори, рівні яких на робочих місцях часто перевищують гігієнічні нормативи. Це в свою чергу може індукувати мутагенез у працівників певних професійних груп. Враховуючи патогенетичну складову пошкодження ДНК у розвитку БЛП, пошук маркерів індивідуальної схильності до цієї патології серед поліморфних варіантів генів репарації, є актуальним.

Важлива роль в процесі відновлення структури генетичної інформації належить генам, які беруть участь у репарації ДНК від пошкоджень при дії різноманітних внутрішніх і зовнішніх факторів. Індивідуальний набір поліморфних варіантів генів здатний суттєво впливати на адаптаційні можливості організму. У зв'язку з цим активно вивчається значення генів репарації ДНК у формуванні індивідуальної чутливості геному до пошкоджуючих мутагенних впливів [6, 7, 9-11].

Вважають, що більшість пошкоджень ДНК (до 70%) видаляється білками ексцизійної репарації основ (BER – від англ. base-excision repair) [12]. Для цих генів характерний високий рівень поліморфізму, який через зміни активності репараційних систем може впливати на індивідуальну чутливість до дії різних генотоксичних

агентів. У низці досліджень показано, що при поліморфізмах генів BER: *XRCC1* (*rs25487*), *XRCC3* (*rs861539*) збільшується частота хромосомних аберацій, розривів, адуктів ДНК, мікроядер при дії радіації [13].

Ген *XRCC1* (від англ. x-ray-repair cross-complementing group 1) локалізується в хромосомі 19 (19q13.2). Його продукт є регулятором системи репарації молекул ДНК, які були ушкоджені в результаті дії іонізуючого випромінювання та алкілюючих агентів. Хоча білок *XRCC1* немає каталітичної активності, але сприяє відновленню ДНК при взаємодії з ферментами репарації: ДНК-лігазою III, ДНК-полімеразою- β [12, 13]. *XRCC1* у комплексі з ДНК-полімеразою бере участь у відновленні одноланцюгових пошкоджень [14, 15].

Є відомості про асоціацію поліморфізму *Arg399Gln* гена *XRCC1* з підвищеним ризиком розвитку раку легень [12, 13]. Водночас інші дослідники не знайшли зв'язку між поліморфізмами *Arg399Gln* та *Arg194Trp* гена *XRCC1* і схильністю до раку легень [11].

Ген *XRCC3* залучений до процесів рекомбінаційної репарації ДНК і дволанцюгових розривів ДНК, його білковий продукт залучений у найбільш генотоксичні процеси відновлення спадкової інформації [14]. У літературних джерелах мова йде про істотне зниження ризику розвитку раку легень в європейській популяції для носіїв домінантного генотипу *XRCC3*•C/C. Однак дослідження, проведені в азіатських популяціях, не виявили достовірної асоціації між поліморфізмом *XRCC3 T241M* і розвитком раку легень. Можливо препустити, що суперечливість результатів лежить у основі відмінностей в етнічній приналежності, способу життя і розповсюдженості раку легень [12].

Білкові продукти генів ексцизійної репарації нуклеотидів (NER – від англ. nucleotide excision repair) забезпечують видалення пошкоджених нуклеотидів з наступним відновленням структури молекули ДНК, через розпізнавання і виправлення зшивок основ [15].

XPD (від англ. xeroderma pigmentosum group D) функціонує на початковому етапі синтезу всіх білків клітини як субодиниця комплексного білка TFIIH – допоміжного фактора РНК-полімерази II. XPD є необхідним учасником у процесі NER і важливим компонентом ферментів з хеліказною активністю [6]. Ми вивчали алельні поліморфізми *XPD* (rs13181 і rs799793), які впливають на ефективність діяльності NER. Конформаційний стан ділянки білка XPD, в якому відбувається заміна, впливає на стабільність TFIIH і на хеліказну активність [5, 6, 15]. Згідно з літературними даними, у носіїв мінорного генотипу *XPD*•C/C (rs13181) спостерігається знижена здатність до репарації ДНК, а це призводить до неповноцінного відновлення спадкової інформації при дії хімічних мутагенів та ультрафіолетового опромінення [9].

Основною функцією крос-комплементуючого гена *ERCC1* (від англ. excision repair cross complementing 1) є нуклеотидне відновлення, в ньому описані 5 SNP. Ми вивчали алельний поліморфізм *ERCC1* (rs11615), відомо, що алель *ERCC1* 118T пов'язаний зі зменшенням кількості мРНК і трикратним зниженням активності NER. Мета-аналіз показав, що SNP *ERCC1* 118T є негативним прогностичним маркером щодо терапії пацієнтів з раком легень на основі препаратів платини [16, 17]. Нині використання рівнів *ERCC1* не може бути рекомендовано для прийняття рішення щодо лікування, пов'язаного з застосуванням препаратів платини у рутинній практиці.

Вивчення поліморфізмів BER і NER триває досить довго, але з точки зору порушень репарації ДНК у патогенезі розвитку БЛП у працівників зі шкідливими і небезпечними умовами праці, на прикладі популяції шахтарів і працівників АЦЗ України SNP генів репарації не досліджувалися.

Мета нашої роботи – вивчити розподіл частот генотипів генів ексцизійної репарації основ і нуклеотидів: *XPD* (rs13181, rs799793),

ERCC1 (rs11615), *XRCC3* (rs861539) і *XRCC1* (rs25487) у працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості для виявлення маркерів ризику розвитку БЛП.

МЕТОДИКА

У дослідження включили дві категорії працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості України (n=214). Перша – це працівники азбестоцементних заводів (АЦЗ; n=94) віком $42,9 \pm 5,1$ років, шкідливий стаж $15,8 \pm 3,7$ років. Другою категорією респондентів дослідження стали шахтарі вугільних шахт України (n=120) віком $52,5 \pm 5,2$ роки, підземний стаж $22,1 \pm 4,3$ роки. Шахти, на яких вони працювали були подібні за гірничо-геологічними умовами видобутку вугілля. Для порівняльного аналізу були сформовані групи: дослідна і контрольна. Дослідну групу склали працівники АЦЗ і шахтарі з БЛП (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмоконіоз). Діагноз встановлювали або підтверджували на базі Клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України». Його верифікували на підставі результатів дослідження функції зовнішнього дихання і дифузійної здатності альвеоло-капілярної мембрани (DLCO – від англ. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide). У контрольну групу увійшли працівники АЦЗ і шахтарі, в анамнезі у яких не було БЛП, але їх стаж та умови праці збігалися з такими респондентів групи дослідження.

ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові з використанням наборів «Neo Prep100DNA» та «NEOGENE» (Україна). Методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначали генотипи генів: *XPD* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC3* (rs861539) і *XRCC1* (rs25487) за допомогою ампліфікатора 7500 Fast Real-time PCR System («Applied Biosystems», США) із застосуванням TaqMan Assays (рис. 1).

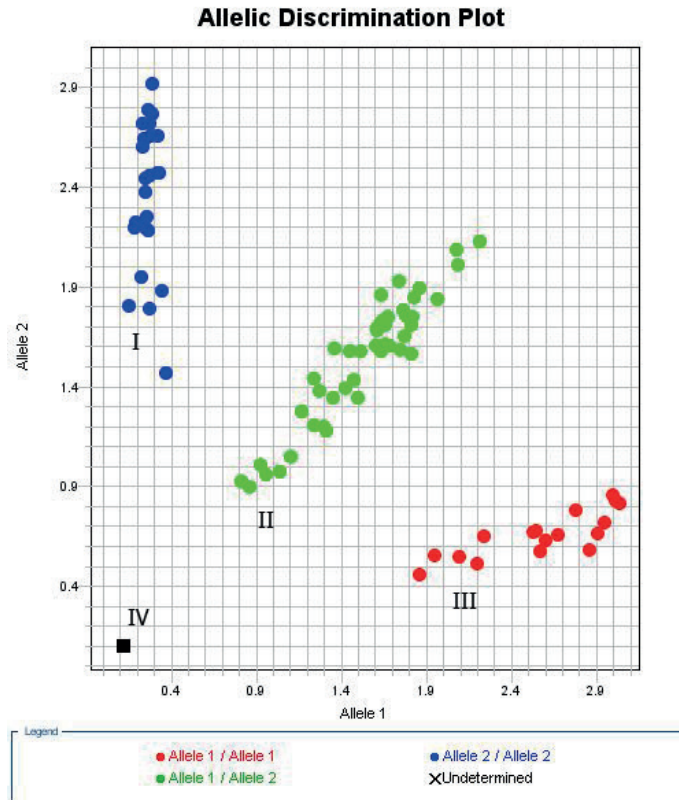


Рис. 1. Результати дискримінації алелів гена *XRC1* (*rs11615*) у контрольній та дослідній групах: I – гомозиготи A/A, II – гетерозиготи G/A, III – гомозиготи G/G, IV – проба, що не містила ДНК

Отримані результати статистично опрацьовували з використанням програм Statistica. При цьому вірогідність відмінностей визначали за χ^2 критерієм, значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення асоціації окремих генотипів генів *BER* (*XRC3* (*rs861539*)) і *XRC1*

(*rs25487*)) і *NER* (*XPB* (*rs13181*, *rs799793*), *ERCC1* (*rs11615*)) з ризиком розвитку БЛП були визначені їх частоти. Слід відмітити, що отримані значення частот генотипів поліморфізмів, які вивчались, були близькими до популяційних частот європейської популяції (табл. 1).

Так, частота алельних варіантів гена *XPB* (*rs13181*) була такою: A/A – 33 %; A/C – 54,8 %, C/C – 12,2 % у групі контролю та відповідно

Таблиця 1. Частотний (%) розподіл генотипів генів *XPB* (*rs13181*, *rs799793*), *ERCC1* (*rs11615*), *XRC1* (*rs25487*) і *XRC3* (*rs861539*) у європейській популяції

Поліморфізм	Домінантні гомозиготи	Гетерозиготи	Міно́рні гомозиготи	Посилання
<i>XPB</i> (<i>rs13181</i>)	A/A – 35,4	A/C – 52,4	C/C – 12,2	9, 10
<i>XPB</i> (<i>rs799793</i>)	Asp/Asp – до 43	Asp/Asn 50-53	Asn/Asn – 17	15
<i>ERCC1</i> (<i>rs11615</i>)	C/C – до 50	C/T – 30	T/T – 17	13
<i>XRC3</i> (<i>rs861539</i>)	C/C – 53,1	C/T – 30,1	T/T – 16,8	14
<i>XRC1</i> (<i>rs25487</i>)	G/G – 33	G/A – 50	A/A – 17	17

Таблиця 2. Частотний (%) розподіл генотипів генів *NER* (*XPD* (rs13181, rs799793) і *ERCC1* (rs11615)) і *BER* (*XRCC1* (rs25487) і *XRCC3* (rs861539)) в популяції шахтарів і працівників азбестоцементних заводів

Поліморфізми генів	Генотипи						P
	Домінантні гомозиготи		Гетерозиготи		Мінорні гомозиготи		
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	
<i>XPD</i> (<i>Lys</i> ⁷⁵¹ → <i>Gln</i>)							
rs13181	33,0	36,4	54,8	39,7	12,2	23,9	0,004
<i>XPD</i> (<i>Asp</i> ³¹² → <i>Asn</i>)							
rs799793	43,5	38,9	47,6	50,0	8,9	11,1	0,700
<i>ERCC1</i> (<i>C</i> ¹¹⁸ → <i>T</i>)							
rs11615	41,9	41,1	38,7	42,2	19,4	16,7	0,800
<i>XRCC3</i> (<i>Thr</i> ²⁴¹ → <i>Met</i>)							
rs861539	42,0	40,4	47,9	47,2	10,1	12,4	0,800
<i>XRCC1</i> (<i>Arg</i> ³⁹⁹ → <i>Gln</i>)							
rs25487	39,0	42,2	55,3	41,1	5,7	16,7	0,010

в групі дослідження: домінантні гомозиготи А/А – 36,4 %, гетерозиготи А/С – 39,7 %, мінорні гомозиготи С/С – 23,9 % ($P \leq 0,04$). Алельні варіанти гена *XRCC1* (rs25487) розподілялися таким чином: G/G – 39 %, G/A – 55,3 %, A/A – 5,7 % в контрольній групі, а у

хворих на БЛП: G/G – 42,2 %, G/A – 41,1 %, A/A – 16,7 % ($P \leq 0,01$).

Розподіл алельних варіантів частот генів *XPD* (rs799793), *ERCC1* (rs11615) і *XRCC3* (rs861539) практично не відрізнявся в дослідній групі і контрольній. Аналіз частот

Таблиця 3. Аналіз асоціацій генотипів генів *BER* і *NER*: у популяції шахтарів і працівників азбестоцементних заводів

Генний поліморфізм	Генотип	OR, 95% CI P, χ^2
<i>XPD</i> (<i>Lys</i> ⁷⁵¹ → <i>Gln</i>)	A/A	1,16 (0,62-2,16); $P \leq 0,60$
	A/C	0,55 (0,30-0,99), $P \leq 0,03$; $\chi^2=4,48$
	C/C	2,13 (0,96-4,78), $P \leq 0,04$; $\chi^2=4,11$
<i>XPD</i> (<i>Asp</i> ³¹² → <i>Asn</i>)	Asp/Asp	0,82 (0,46-1,49), $P \leq 0,40$
	Asp/Asn	1,10 (0,62-1,97), $P \leq 0,70$
	Asn/Asn	1,28 (0,48-3,44), $P \leq 0,50$
<i>ERCC1</i> (<i>C</i> ¹¹⁸ → <i>T</i>)	T/T	0,97 (0,54-1,74), $P \leq 0,90$
	T/C	1,16 (0,64-2,09), $P \leq 0,60$
	C/C	0,83 (0,39-1,79), $P \leq 0,60$
<i>XRCC3</i> (<i>Thr</i> ²⁴¹ → <i>Met</i>)	C/C	0,94 (0,52-1,70), $P \leq 0,80$
	C/T	0,97 (0,54-1,75), $P \leq 0,90$
	T/T	1,26 (0,49-3,24), $P \leq 0,60$
<i>XRCC1</i> (<i>Arg</i> ³⁹⁹ → <i>Gln</i>)	G/G	1,14 (0,63-2,06), $P \leq 0,60$
	G/A	0,56 (0,31-1,02), $P \leq 0,04$; $\chi^2=4,16$
	A/A	3,31 (1,20-9,47), $P \leq 0,009$; $\chi^2=6,73$

генотипів генів *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC1* (rs25487) і *XRCC3* (rs861539) у популяції шахтарів і працівників АЦЗ представлений у табл. 2.

Отримані результати вказують на те, що розподіл алельних варіантів частот генотипів генів *XPB* (rs13181) і *XRCC1* (rs11615) суттєво відрізняється в контрольній групі та у дослідній (рис.2).

За допомогою методу співвідношення шансів (OR) були встановлені генотипи, асоційовані з ризиком розвитку БЛП, мінорні гомозиготи *XPB*•C/C (rs13181) - 2,13 (0,96-4,78); гетерозиготи *XPB*•Asp/Asn (rs799793) - 1,10 (0,62-1,97); мінорні гомозиготи *XPB*•Asn/Asn (rs799793) - 1,28 (0,48-3,44); гетерозиготи *ERCC1*•T/C (rs11615) - 1,16 (0,64-2,09); мінорні гомозиготи *XRCC3*•T/T (rs861539) - 1,26 (0,49-3,24); мінорні гомозиготи *XRCC1*•A/A (rs25487) - 3,31 (1,20-9,47). Також визначені генотипи, які є протективними до розвитку БЛП у працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості: гетерозиготи *XPB*•A/C (rs13181) - 0,55 (0,30-0,99); домінантні гомозиготи *XPB*•Asp/Asp (rs799793) - 0,82 (0,46-1,49) і гетерозиготи *XRCC1*•G/A (rs25487) - 0,56 (0,31-1,02). Аналіз асоціацій генотипів генів *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC3* (rs861539) і *XRCC1* (rs25487) у популяції шахтарів і працівників

АЦЗ представлений у табл. 3.

Таким чином, вперше отримано результати про значення поліморфізмів генів репарації ДНК, зокрема ексцизійної репарації нуклеотидів та основ у формуванні схильності до розвитку бронхолегеневої патології у працівників працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості України. Зазначені поліморфізми раніше розглядалися дослідниками як маркери схильності до раку різних типів і локалізації, в тому числі і раку легень, проте отримані результати вказують на існування асоціацій між певними алелями генів репарації ДНК та ризиком розвитку патології дихальної системи. Встановлено генотипи асоційовані з ризиком розвитку бронхолегеневої патології: *XPB*•C/C (rs13181), *XRCC1*•A/A (rs25487). А також визначені генотипи, які асоційовані з резистентністю до розвитку патології дихальної системи: *XPB*•A/C (rs13181), *XRCC1*•G/A (rs25487).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

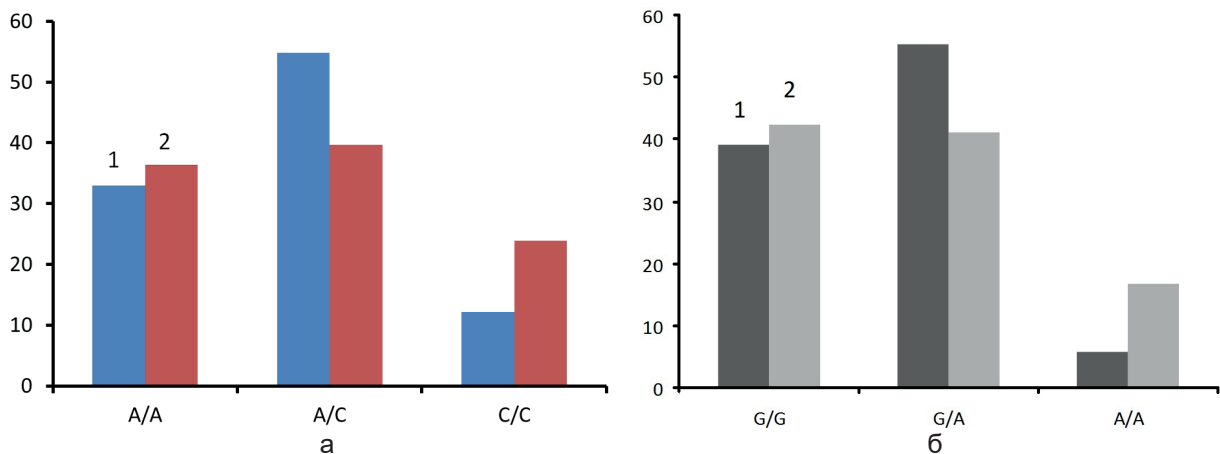


Рис.2. Частота алельних варіантів генів *XPB* (rs13181) а) і *XRCC1* (rs11615) б) у практично здорових працівників азбестоцементних заводів і шахтарів (1) та у хворих на бронхолегеневу патологію (2)

**Т.А. Андрущенко, С.В. Гончаров,
В.Е. Досенко**

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БРОНХОЛЁГНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТ- НИКОВ ВРЕДНЫХ И ОПАСНЫХ ОТРАСЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ: АНАЛИЗ ПЯТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК

Изучали распределение частот генотипов генов *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC3* (rs861539) и *XRCC1* (rs25487) у работников вредных и опасных отраслей промышленности (шахтеры и работники асбестоцементных заводов (n=214) для выявления маркеров риска развития бронхолегочной патологии. У 90 больных с бронхолегочными заболеваниями и 124 респондентов, которые работают в тех же условиях, но не имеют заболеваний дыхательной системы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определены полиморфизмы генов репарации ДНК: *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539). Установлены генотипы ассоциированные с риском развития бронхолегочной патологии: *XPB*•C/C (rs13181) ($P \leq 0,04$, $\chi^2 = 4,11$; $OR = 2,13$; 95%CI: 0,96-4,78), *XRCC1*•A/A (rs25487) ($P \leq 0,009$, $\chi^2 = 6,73$; $OR = 3,31$; 95%CI: 1,20-9,47). Также выявлены генотипы, которые возможно способствуют резистентности к развитию указанных заболеваний: *XPB*•A/C (rs13181) ($P \leq 0,03$, $\chi^2 = 4,48$; $OR = 0,55$; 95%CI: 0,30-0,99), *XRCC1*•G/A (rs25487) ($P \leq 0,04$, $\chi^2 = 4,16$; $OR = 0,56$; 95%CI: 0,31-1,02). Полученные результаты указывают на значение полиморфизмов генов репарации ДНК в формировании бронхолегочной патологии определенных профессиональных групп, что открывает перспективы для разработки современных мер профилактики. Ключевые слова: *SNP*, *XPB*, *ERCC1*, *XRCC1*, *XRCC3*, бронхолегочная патология.

**Т.А. Andrushchenko¹, S.V. Goncharov²,
V.E. Dosenko²**

GENETIC PREDISPOSITION TO BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN WORKERS OF HARMFUL AND HAZARDOUS INDUSTRIES: ANALYSIS OF FIVE POLYMORPHISMS OF DNA GENE REPAIR

The studied the frequency distribution of the genotypes genes of the excision repair of bases and nucleotides: *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC3* (rs861539) and *XRCC1* (rs25487) among workers of hazardous and harmful industries (miners and workers of asbestos cement plants (n=214) to identify markers of risk of bronchopulmonary pathology. In 90 patients with bronchopulmonary pathology and 124

persons working under the same conditions but without respiratory system diseases, the polymerase chain reaction in real time was determined by the polymorphisms of DNA repair genes: *XPB* (rs13181, rs799793), *ERCC1* (rs11615), *XRCC1* (rs25487) and *XRCC3* (rs861539). As a result of the study, the genotypes associated with the risk of developing bronchopulmonary pathology were as follows: *XPB*•C/C (rs13181) ($P \leq 0.04$, $\chi^2 = 4.11$; $OR = 2.13$; 95% CI: 0.96-4.78), *XRCC1*•A/A (rs25487) ($P \leq 0.009$, $\chi^2 = 6.73$, $OR = 3.31$, 95% CI: 1.20-9.47). We have determined certain genotypes that may contribute to resistance to the development of these diseases: *XPB*•A/C (rs13181) ($P \leq 0.03$, $\chi^2 = 4.48$; $OR = 0.55$; 95% CI: 0.30-0.99), *XRCC1*•G/A (rs25487) ($P \leq 0.04$, $\chi^2 = 4.16$; $OR = 0.56$; 95% CI: 0.31-1.02). The obtained results for indicate the importance of polymorphisms of DNA repair genes in the formation of bronchopulmonary pathology of certain professional groups, which opens the prospects for the development of modern preventive measures.

Key words: *SNP*, *XPB*, *ERCC1*, *XRCC1*, *XRCC3*, bronchopulmonary pathology.

¹State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, e-mail: imp-cys@ukr.net;

²Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Izmerov NF, Chuchalin AG. Occupational diseases of the respiratory system (National leadership). Moscow. Publish in group "GEOTAR-Media". 2015: 119-48. [Russian].
2. Izmerov NF, Dinisov EN, Kuzmina LP. Biochemical and genetic indicators of individual sensitivity to occupational hazards: Occupational health risk for workers (guidance). Moscow. Publish in group "Trovant". 2003; 329-34. [Russian].
3. Pranik NB, Goncharov SV, Gurianova VL, Maidannik VG, Khaitovych MV, Moibenko OO, Dosenko VE. Analysis of Association between 11 Single-Nucleotide Polymorphisms and Endothelium-Dependent Vasodilation in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Fiziol Zh.* 2016; 62 (1):43-52. [Ukrainian].
4. Savchuk OI, Mel'nyk VS, Goncharov SV, Shandiuk VI, Stroï DO, Dosenko VE, Sokolova LI, Skybo HH. Frequency of allele polymorphism of immune proteasome catalytic subunits in patients with ischemic stroke. *Fiziol Zh.* 2014; 60 (1): 49-55. [Ukrainian].
5. Urzhumov PV, Pogodina AV, Akleev AV. Polymorphisms of NBS1 and PARP1 genes and the efficiency of DNA repair: *Bull Chelyabinsk State Univer.* 2013; 7 (298): 107-8. [Russian].
6. Kiffmeyer WR, Langer E, Davies SM, Envall J, Robison LL, Ross JA. Genetic polymorphisms in the Hmong population: implications for cancer etiology and survival. *Cancer.* 2004; 100 (2): 411-7.

7. Kuschel B, Auranen A, McBride S, Novik KL, Antoniou A. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 2002. (11): 1399-440.
8. Pavanello S, Clonfero E. Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies. *G Ital Med Lav Ergon*. 2004 Oct-Dec; 26(4): 311- 21.
9. Shin A, Lee KM, Ahn B, Park CG, Noh SK. et al. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9:501-5.
10. Andrushchenko TA, Goncharov SV, Dosenko VE. The study of *XPB* gene polymorphism in workers of asbestos-cement plants in Ukraine. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine* (collection of abstracts) 2; 1: 69-70.
11. Zienolddiny S, Campa D, Lind H. et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*. 2006; 27 (3): 560-7.
12. Hao B, Miao X, Li Y, Zhang X, Sun T, et al. A novel T-77C polymorphism in DNA repair gene *XRCC1* contributes to diminished promoter activity and increased risk of non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 25. 2006: 3613-20.
13. Wang Y, Yang H, Li H, Li L, Wang H. et al. Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer*. 2009; 285: 134-40.
14. Rodriguez S, Gaunt TR, Day NM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American J Biol Epidemiol*. 2009; 10: 1093- 359.
15. Bukowski K, Wozniak K. Polymorphism of genes encoding proteins of DNA repair vs. occupational and environmental exposure to lead, arsenic and pesticides. *Med. Pr*. 2017. Oct. 12:758-79.
16. Bohanes P, Labonte MJ, Lenz HJ. A review of excision repair cross-complementation group 1 in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2011; 10: 157- 64.
17. Todd RC, Lippard SJ. Inhibitor of transcription by platinum antitumor compounds. *Mellallomics*. 2009; 1: 280-91.

*Матеріал надійшов
до редакції 06.04.2018*