

DOI 10.18699/vjgb-24-48

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *hOGG1*, *APEX1*, *XPB*, *SOD2* и *CAT*, участвующих в процессах репарации ДНК и антиоксидантной защите, с риском развития рака молочной железы

А.А. Тимофеева , В.И. Минина , А.В. Торгунакова , О.А. Соболева , Р.А. Титов ,
Я.А. Захарова , М.Л. Баканова , А.Н. Глушков 

¹ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, Кемерово, Россия

² Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

 annateam86@gmail.com









Аннотация. Онкологические заболевания молочной железы – одна из ведущих причин смертности у женщин. Рак молочной железы относится к числу распространенных мультифакториальных полигенных заболеваний, реализующихся в результате сочетанного взаимодействия генетических и средовых факторов. Наиболее часто встречаются люминальные опухоли. Люминальный подтип В рака молочной железы характеризуется худшим прогнозом и ранними рецидивами. Для изучения генетических факторов риска развития злокачественных новообразований молочной железы необходимо определить полиморфные варианты генов, играющих важную роль в канцерогенезе, к числу которых относятся гены репарации ДНК и системы антиоксидантной защиты. Изучены ассоциации полиморфизмов генов *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPB* (rs13181), *SOD2* (rs4880) и *CAT* (rs1001179) у 313 некурящих пациенток в постменопаузе с диагнозом люминального подтипа В Her2-негативного рака молочной железы. В контрольную группу вошли 233 здоровые некурящие женщины в постменопаузе. Зарегистрированы с поправкой на возраст статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *XPB* (rs13181) и *APEX1* (rs1130409) с риском развития люминального подтипа В Her2-негативного рака молочной железы в лог-аддитивной модели наследования, гена *CAT* (rs1001179) – в доминантной модели (OR = 1.41; CI 95 %: 1.08–1.85; Padj = 0.011; OR = 1.39; CI 95 %: 1.07–1.81; Padj = 0.013 и OR = 1.70; CI 95 %: 1.19–2.43; Padj = 0.004 соответственно). В группе женщин пожилого возраста (60–74 года) выявлена ассоциация вариантов гена *CAT* (rs1001179) с риском развития рака молочной железы в лог-аддитивной модели наследования (OR = 1.87; CI 95 %: 1.22–2.85; Padj = 0.0024). С помощью MDR-анализа найдена оптимальная статистически значимая 3-локусная модель межгенных взаимодействий при развитии онкозаболеваний молочной железы люминального подтипа В. MDR-анализ показал также тесное взаимодействие и взаимное усиление эффектов между локусами *APEX1* и *SOD2* и независимость эффектов данных локусов от эффекта локуса *CAT* при формировании люминального подтипа В рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; люминальный подтип В; *hOGG1*; *APEX1*; *XPB*; *SOD2*; *CAT*.

Для цитирования: Тимофеева А.А., Минина В.И., Торгунакова А.В., Соболева О.А., Титов Р.А., Захарова Я.А., Баканова М.Л., Глушков А.Н. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *hOGG1*, *APEX1*, *XPB*, *SOD2* и *CAT*, участвующих в процессах репарации ДНК и антиоксидантной защите, с риском развития рака молочной железы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(4):424-432. DOI 10.18699/vjgb-24-48


Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания АААА-А21-121011590009-9 «Иммуно-гормональные взаимодействия при раке молочной железы» и с использованием средств гранта на создание молодежной лаборатории (постановление правительства Кемеровской области № 632 от 19 сентября 2022 г.).

Polymorphic variants of the *hOGG1*, *APEX1*, *XPB*, *SOD2*, and *CAT* genes involved in DNA repair processes and antioxidant defense and their association with breast cancer risk

А.А. Timofeeva , V.I. Minina , A.V. Torgunakova , O.A. Soboleva , R.A. Titov ,
Ya.A. Zakharova , M.L. Bakanova , A.N. Glushkov 

¹ Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

 annateam86@gmail.com

Abstract. Breast cancer is one of the leading causes of mortality among women. The most frequently encountered tumors are luminal tumors. Associations of polymorphisms in the *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPB* (rs13181), *SOD2* (rs4880), and *CAT* (rs1001179) genes were studied in 313 nonsmoking postmenopausal patients with luminal B subtype breast cancer. The control group consisted of 233 healthy nonsmoking postmenopausal women. Statistically significant associations of the *XPB* and *APEX1* gene polymorphisms with the risk of developing luminal B Her2-negative subtype of breast cancer were observed in a log-additive inheritance model, while the *CAT* gene polymorphism showed an association in a dominant inheritance model (OR = 1.41; CI 95 %: 1.08–1.85; Padj = 0.011; OR = 1.39; CI 95 %: 1.07–1.81; Padj = 0.013 и OR = 1.70; CI 95 %: 1.19–2.43; Padj = 0.004, respectively). In the group of elderly women (aged 60–74 years), an association of the *CAT* gene polymorphism with the risk of developing luminal B subtype of breast cancer was found in a log-additive inheritance model (OR = 1.87; CI 95 %: 1.22–2.85; Padj = 0.0024). Using MDR analysis, the most optimal statistically significant 3-locus model of gene-gene interactions in the development of luminal B Her2-negative subtype breast cancer was found. MDR analysis also showed a close interaction and mutual enhancement of effects between the *APEX1* and *SOD2* loci and the independence of the effects of these loci from the *CAT* locus in the formation of luminal B subtype breast cancer.

Key words: breast cancer; luminal B subtype; *hOGG1*; *APEX1*; *XPB*; *SOD2*; *CAT*.

For citation: Timofeeva A.A., Minina V.I., Torgunakova A.V., Soboleva O.A., Titov R.A., Zakharova Ya.A., Bakanova M.L., Glushkov A.N. Polymorphic variants of the *hOGG1*, *APEX1*, *XPB*, *SOD2*, and *CAT* genes involved in DNA repair processes and antioxidant defense and their association with breast cancer risk. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(4):424-432. DOI 10.18699/vjgb-24-48

Введение

Злокачественные новообразования молочной железы входят в группу наиболее распространенных онкологических патологий, занимая по количеству смертей у женщин второе место в мировой статистике (Siegel et al., 2021). К факторам риска, способствующим развитию онкопатологии молочных желез, относят возраст, избыточный вес, наличие этого заболевания у родственников. Значимый вклад в развитие рака молочной железы (РМЖ) вносят генетические, репродуктивные и гормональные факторы. Наиболее часто встречаются, согласно литературным данным, гормонозависимые (люминальные) опухоли (Ignatiadis, Sotiropoulos, 2013). Люминальный подтип В рака молочной железы, в отличие от люминального подтипа А рака, характеризуется худшим прогнозом и ранними рецидивами, а также более высокой частотой метастазирования в лимфоузлы (Nishimura et al., 2010).

Рак молочной железы – сложное заболевание с большой гетерогенностью. Наиболее часто изучаемыми маркерами риска наследственных форм РМЖ являются мутации таких генов, как *BRCA1/2*, *PALB2*, *TP53*. Они определяют повышение риска рака молочной железы более чем в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Рак молочной железы, связанный с герминальными мутациями в *BRCA1*, нередко имеет тройной негативный фенотип (70–85%), в то время как ER-положительные случаи чаще встречаются у носителей мутаций *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и *PALB2* (Breast Cancer Association Consortium, 2021).

Между тем большинство случаев рака молочной железы являются спорадическими (на долю наследственных форм РМЖ приходится только от 5 до 10%). Существует потребность в значимых прогностических биомаркерах для спорадического рака молочной железы, которые позволили бы осуществлять наблюдение за лицами из группы риска, тем самым снижая связанную с этим заболеваемость и смертность.

Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) позволил зарегистрировать свыше 170 локусов предрасположенности к развитию злокачественных новообразований мо-

лочной железы, причем наибольший вклад вносят однонуклеотидные полиморфизмы (Michailidou et al., 2017; Ferreira et al., 2019). В группе женщин европейского происхождения с помощью GWAS было идентифицировано 32 локуса, ассоциированных с риском развития РМЖ. Пять локусов показали ассоциации ($p < 0.05$) в противоположных направлениях между люминальными и нелюминальными подтипами РМЖ. Анализ *in silico* показали, что эти пять локусов содержат клеточно-специфичные энхансеры, активность которых различается между нормальными люминальными и базальными клетками молочной железы (Zhang H. et al., 2020). Значительная часть вариантов, обнаруженных с помощью подобных исследований, располагается в основном в регуляторных некодирующих областях, в частности в дистальных энхансерах и сайтах связывания факторов транскрипции (Pan et al., 2021).

Особое значение среди различных биомаркеров имеют варианты генов репарации ДНК. Повреждения ДНК, такие как окисленные и восстановленные азотистые основания, аддукты и повреждения, производимые метилирующими агентами, исправляются с помощью ферментов, входящих в систему эксцизионной репарации оснований (BER).

Ген *hOGG1* кодирует ключевой фермент BER – бифункциональную ДНК-гликозилазу/ β -лиазу, удаляющую из ДНК остатки 8-оксогуанина. Один из наиболее часто изучаемых полиморфизмов гена *hOGG1* приводит к замене серина на цистеин в 326-м положении белка (rs1052133), что способствует снижению репаративной активности (Niu et al., 2012). В исследовании, проведенном на линии клеток рака молочной железы HCC1937, было показано, что данные клетки накапливают более высокие уровни 8-оксогуанина в сравнении с клетками здоровой железистой ткани (Nyaga et al., 2006).

Другим геном, участвующим в пути BER, является *APEX1*, кодирующий апуриновую/апиримидиновую эндонуклеазу, удаляющую из ДНК сайты, не содержащие оснований. Полиморфизм гена *APEX1* rs1130409, связанный с трансверсией тимина на гуанин в экзоне 5, приводит к замене аспарагиновой кислоты на глутаминовую

(Asp148Glu), что сопряжено со снижением способности фермента корректно взаимодействовать с другими белками BER, приводя к уменьшению эффективности процесса репарации в целом (Hadi et al., 2000).

Значительную роль в поддержании стабильности генома играет система эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), способная удалять все возможные повреждения ДНК (Sugasawa, 2010). Один из ключевых генов данного пути репарации ДНК – *XPB*, кодирующий геликазу, которая принимает участие в раскручивании ДНК и распознавании объемных аддуктов и димеров тимидина (Fontana et al., 2008). Замена аденина на цитозин в 2251-м (rs13181) положении гена приводит к замещению глутамином лизина в 751-м положении белка, что меняет его конфигурацию и влияет на взаимодействие с геликазным активатором (Romaniuk et al., 2014).

Важным фактором в канцерогенезе молочной железы является окислительный стресс, вызванный повышенной выработкой активных форм кислорода (АФК), избыточная продукция которых может привести к повреждению ДНК, перекисному окислению липидов и модификации белков (Carpogoso, 2003; Tas et al., 2005). Эффективность работы антиоксидантных систем организма определяется индивидуальными генетическими особенностями. К числу белков, защищающих клетки от оксидативного стресса, относятся каталаза (CAT) и супероксиддисмутаза (SOD2) (Ambrosone, 2000).

Каталаза – один из ключевых ферментов, нейтрализующих АФК путем разложения перекиси водорода на воду и кислород (Ambrosone, 2000). Аллельные варианты гена, кодирующего каталазу, ассоциированы с уменьшением каталитической активности фермента. Широко изученный полиморфизм rs1001179, находящийся в области промотора гена, приводит к уменьшению экспрессии гена и падению активности фермента (Forsberg et al., 2001; Bastaki et al., 2006). В одной из работ высказано предположение о связи между воздействием эстрогена и активностью каталазы. Было показано, что обработка нормальных эпителиальных клеток молочной железы человека в культуре эстрадиолом снижает активность клеточной каталазы (Forsberg et al., 2001).

В системе антиоксидантной защиты клеток участвует также марганец-зависимая супероксиддисмутаза, экспрессирующаяся в митохондриях. Транзиция цитозина на тимин в 47-м положении гена (rs4880) приводит к замене аланина на валин в 16-м положении фермента, результатом которой являются изменение вторичной структуры сигнального пептида, дестабилизация его альфа-спирального участка. Это снижает импорт белка из цитоплазмы в матрикс митохондрий, из-за чего образуется локальный дефицит фермента. Для *T*-варианта характерна также сниженная стабильность мРНК (Sutton et al., 2005). Описана ассоциация данной замены со сверхэкспрессией гена *SOD2* и накоплением генотоксичной перекиси водорода (Ji et al., 2012).

Целью нашей работы стал анализ ассоциаций локусов *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPB* (rs13181), *SOD2* (rs4880) и *CAT* (rs1001179) с риском развития у женщин люминального подтипа В Her2-негативного рака молочной железы.

Материалы и методы

Всего было обследовано 2150 женщин, проживающих в Кемеровской области, с диагнозом рака молочной железы. Критерии включения пациентов в исследование: европеоиды, женский пол, возраст старше 40 лет, постменопауза, первично диагностированный люминальный подтип В Her2-негативного РМЖ, отсутствие семейной истории заболевания (нет онкобольных родственников). Критерии исключения: курение, наличие любых форм онкопатологии в анамнезе, наличие онкобольных родственников.

Из общей выборки пациентов в соответствии с принятыми критериями было отобрано 313 некурящих женщин (средний возраст 60.88 ± 0.35), из которых 42.04 % имели I стадию заболевания, 42.04 % – II стадию, у 13.38 и 2.55 % пациентов были III и IV стадии РМЖ соответственно. Метастазы в лимфоузлы и/или отдаленные органы были обнаружены у 51 женщины. Все пациенты были обследованы врачами Кузбасского клинического онкологического диспансера по полному комплексу диагностических методик, благодаря чему был определен точный патоморфологический диагноз у каждого человека. При классификации на подтипы основывались на показателях экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, а также рецепторной тирозинкиназы (Her2) и уровня пролиферативной активности Ki-67 (Goldhirsch et al., 2013).

В группу контроля вошли 233 жительницы Кемеровской области, не имевшие признаков онкологических заболеваний (средний возраст 58.44 ± 0.34). Критерии включения в группу контроля: европеоиды, женский пол, возраст старше 40 лет, постменопауза. Критерии исключения: курение, наличие любых форм онкопатологии в анамнезе, наличие онкобольных родственников. Возрастная характеристика обследованных групп (согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (<https://www.who.int/ru>) от 2016 г.) представлена в табл. 1.

Это исследование одобрено комитетом по этике Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук и проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2000 г.). Сбор данных и образцов периферической крови осуществлялся после получения добровольного информированного согласия от участниц исследования.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции (Sambrook et al., 1989). Варианты генов *hOGG1* (rs1052133), *APEX1* (rs1130409), *XPB* (rs13181) и *CAT* (rs1001179), *SOD2* (rs4880) типировали методом ПЦР в реальном времени с применением технологии конкурирующих TaqMan-зондов с использованием наборов реактивов СибДНК («СибДНК», Новосибирск, Россия). Амплификацию и детекцию результатов проводили с помощью CFX96 (BioRad, США).

Таблица 1. Возрастная характеристика изученных групп

Возрастная группа, лет	Больные РМЖ, N (%)	Контрольная группа, N (%)
45–59	119 (36.39)	137 (58.80)
60–74	194 (59.33)	96 (41.20)

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Анализ частоты редкого аллеля, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) и анализ различий между группами по частотам аллелей и генотипов осуществляли с помощью доступных онлайн-ресурсов (<https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page> и <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm> соответственно). Статистически значимыми различия считали при $p < 0.05$. Для минимизации статистической ошибки первого типа применяли поправку Бонферрони на множественность сравнений. Логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов проводили с учетом возраста. Лучшую модель из всех статистически значимых определяли, используя информационный критерий

Акайке (AIC), имеющий наименьшее значение. С помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR), позволяющего проанализировать все возможные модели комбинаций SNP, изучали межгенные взаимодействия, при этом вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивался величиной H (снятой неопределенностью в терминах теории информации, энтропией) и выражался в процентах (Moore et al., 2006). Для проведения данного анализа применяли программное обеспечение MDR 3.2.0 (Computational Genetics Laboratory, Philadelphia, Pennsylvania, США).

Результаты

Изучение вариантов генов *hOGG1*, *APEX1*, *XPB*, *SOD2* и *CAT* выполнено в когортах некурящих женщин больных РМЖ люминального подтипа В и здоровых женщин близкого возраста (табл. 2).

Таблица 2. Распределение полиморфных вариантов генов репарации ДНК и антиоксидантной защиты в изученных группах

Локусы	Генотипы и аллели	РМЖ, N (%)	Контрольная группа, N (%)	p (df)**
<i>XPB c.2251A>C</i> , <i>p.K751Q</i> (rs13181)	AA	125 (39.94)	118 (50.64)	0.06 (2)/0.05 (1)
	AC	152 (48.56)	95 (40.77)	
	CC	36 (11.50)	20 (8.58)	
	A	201 (64.22)	166 (71.03)	
	C	118 (35.78)	67 (28.97)	
	p^{HWE*}	0.39	0.87	
<i>APEX1 c.444T>G</i> , <i>p.D148E</i> (rs1130409)	TT	107 (34.19)	96 (41.20)	0.10 (2)/0.16 (1)
	TG	157 (50.16)	114 (48.93)	
	GG	49 (15.65)	23 (9.87)	
	T	186 (59.27)	153 (65.67)	
	G	127 (40.73)	80 (34.33)	
	p^{HWE*}	0.56	0.24	
<i>hOGG1 c.977C>G</i> , <i>p.S326C</i> (rs1052133)	CC	185 (59.11)	142 (60.94)	0.28 (2)/0.97(1)
	CG	118 (37.70)	77 (33.05)	
	GG	10 (3.19)	14 (6.01)	
	C	244 (77.96)	181 (77.47)	
	G	69 (22.04)	52 (22.53)	
	p^{HWE*}	0.10	0.45	
<i>CAT g.4760 C>G</i> (rs1001179)	CC	168 (53.67)	151 (64.81)	0.045 (2)/0.07 (1)
	CG	119 (38.02)	69 (29.61)	
	GG	26 (8.31)	13 (5.58)	
	C	228 (72.68)	186 (79.62)	
	G	85 (27.32)	47 (20.38)	
	p^{HWE*}	0.48	0.22	
<i>SOD2 c.47T>C</i> , <i>p.A16V</i> (rs4880)	TT	84 (26.84)	65 (27.90)	0.24 (2)/0.41 (1)
	TC	147 (46.96)	122 (52.36)	
	CC	82 (26.20)	46 (19.74)	
	T	157 (50.32)	126 (54.08)	
	C	156 (49.68)	107 (45.92)	
	p^{HWE*}	0.30	0.71	

* Соответствие равновесию Харди–Вайнберга; ** уровень значимости при сравнении распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных группах отвечает равновесию Харди–Вайнберга и соответствует показателям, наблюдаемым в популяциях европеоидов (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens). Статистически значимых различий между группами пациенток с РМЖ, разделенных по стадиям заболевания (I и II стадии против III и IV), местоположению опухоли, наличию метастаз, выявлено не было. Достоверно значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов генов репарации ДНК и антиоксидантной системы между группами пациенток с РМЖ и здоровыми женщинами с учетом поправки Бонферрони не обнаружено.

Анализ различных моделей наследования с поправкой на возраст позволил выявить ассоциацию полиморфных вариантов генов *XPD* (rs13181) и *APEX1* (rs1130409) в лог-аддитивной модели, а полиморфизма гена *CAT* (rs1001179) – в доминантной модели наследования с риском развития люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ (OR = 1.41, CI 95 % 1.08–1.85, Padj = 0.011; OR = 1.39, CI 95 % 1.07–1.81, Padj = 0.013 и OR = 1.70, CI 95 % 1.19–2.43, Padj = 0.004 соответственно).

Распределение частот генотипов и аллелей изученных генов в разных возрастных группах пациенток с РМЖ и здоровых женщин представлено в табл. 3.

Таблица 3. Распределение полиморфных вариантов генов репарации ДНК и антиоксидантной защиты в разных возрастных группах

Возрастная группа, лет	Локусы	Генотипы и аллели	РМЖ, N (%)	Контрольная группа, N (%)	p (df)*
45–59	<i>XPD</i> c.2251A>C, p.K751Q (rs13181)	AA/AC/CC	49 (41.18)/52 (43.70)/18 (15.12)	68 (49.64)/56 (40.87)/13 (9.49)	0.35
		A	75 (63.03)	96 (70.08)	0.29
		C	44 (36.97)	41 (29.02)	
	<i>APEX1</i> c.444T>G, p.D148E (rs1130409)	TT/TG/GG	41 (34.45)/58 (48.74)/20 (16.81)	53 (38.69)/67 (48.91)/17 (12.40)	0.68
		T	70 (58.82)	87 (63.15)	0.52
		G	49 (41.18)	50 (36.85)	
	<i>hOGG1</i> c.977C>G, p.S326C (rs1052133)	CC/CG/GG	75 (63.03)/40 (33.61)/4 (3.36)	88 (64.23)/42 (30.66)/7 (5.11)	0.89
		C	95 (79.84)	109 (79.56)	0.92
		G	24 (20.16)	28 (20.44)	
	<i>CAT</i> g.4760 C>G (rs1001179)	CC/CG/GG	64 (53.78)/50 (42.02)/5 (4.20)	83 (60.58)/45 (32.85)/9 (6.57)	0.39
		C	89 (74.79)	106 (77.01)	0.74
		G	30 (25.21)	31 (22.99)	
<i>SOD2</i> c.47T>C, p.A16V (rs4880)	TT/TC/CC	29 (24.37)/61 (51.26)/29 (24.37)	30 (21.90)/69 (50.36)/38 (27.74)	0.89	
	T	59 (50.00)	64 (47.08)	0.74	
	C	60 (50.00)	73 (52.92)		
60–74	<i>XPD</i> c.2251A>C, p.K751Q (rs13181)	TT/TG/GG	76 (39.18)/100 (51.55)/ 18 (9.27)	50 (52.08)/39 (40.63)/7 (7.29)	0.16
		T	126 (64.96)	70 (72.40)	0.22
		G	68 (35.04)	26 (28.60)	
	<i>APEX1</i> c.444T>G, p.D148E (rs1130409)	TT/TG/GG	66 (34.02)/99 (51.03)/29 (14.95)	43 (44.79)/47 (48.96)/6 (6.25)	0.08
		T	116 (59.54)	67 (69.27)	0.13
		G	78 (40.46)	29 (30.73)	
	<i>hOGG1</i> c.977C>G, p.S326C (rs1052133)	CC/CG/GG	110 (56.70)/78 (40.21)/6 (3.09)	54 (56.25)/35 (36.46)/7 (7.29)	0.40
		C	149 (76.81)	72 (74.48)	0.85
		G	45 (23.19)	24 (25.52)	
	<i>CAT</i> g.4760C>G (rs1001179)	CC/CG/GG	104 (53.61)/69 (35.57)/21 (10.82)	68 (70.83)/24 (25.00)/4 (4.16)	0.02
		C	139 (71.40)	80 (83.33)	0.04
		G	55 (28.60)	16 (16.67)	
<i>SOD2</i> c.47T>C, p.A16V (rs4880)	TT/TC/CC	56 (28.87)/85 (43.81)/53 (27.32)	13 (13.54)/55 (57.29)/28 (29.17)	0.02	
	T	98 (50.77)	40 (42.19)	0.20	
	C	96 (49.23)	56 (57.81)		

* Уровень значимости при сравнении распределения частот аллелей и генотипов между исследуемыми группами.

Таблица 4. Значимые межгенные взаимодействия при формировании РМЖ

Локусы	Tr.Bal.Acc.	Test.Bal.Acc.	Sign Test (P)	Se.	Sp.	CVC	Pre.
CAT (rs1001179), APEX1 (rs1130409), SOD2 (rs4880)	0.616	0.557	< 0.0001	0.473	0.752	10/10	0.799

Примечание. Tr.Bal.Acc. – тренировочная сбалансированная точность; Test.Bal.Acc. – тестируемая сбалансированная точность; Sign Test (P) – тест на значимость; Se. – чувствительность; Sp. – специфичность; CVC – повторяемость результата; Pre. (Precision) – точность модели.

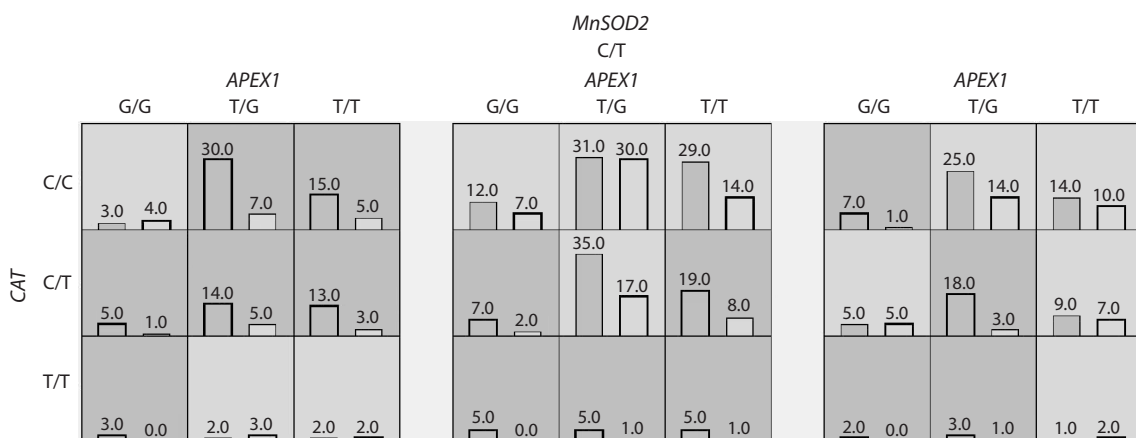


Рис. 1. Комбинации генотипов 3-локусной модели CAT (rs1001179), APEX1 (rs1130409) и SOD2 (rs4880), предрасполагающей к развитию люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ.

Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло-серые – генотипы пониженного риска (левые столбики в ячейках – пациентки с РМЖ, правые – здоровые женщины).

Анализ различных моделей наследования позволил обнаружить ассоциацию полиморфных вариантов гена CAT (rs1001179) с риском развития люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ в группе пациенток пожилого возраста (60–74 года) в лог-аддитивной модели наследования (OR = 1.87, CI 95 % 1.22–2.85, Padj = 0.0024).

С помощью метода MDR найдена наиболее оптимальная 3-локусная модель межгенных взаимодействий, которая характеризовалась высокой точностью, минимальной ошибкой предсказания риска РМЖ и максимальной статистической оценкой воспроизводимости (табл. 4).

Анализ модели в таблицах сопряженности, представляющей собой комбинации всех возможных вариантов 3-локусной модели, выявил 12 протективных и 15 рискованных комбинаций для развития люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ (рис. 1).

MDR-анализ показал взаимное усиление эффектов между локусами APEX1 (rs1130409) (H = 0.07 %) и SOD2 (rs4880) (H = 0.55 %) и независимость эффектов данных локусов от эффекта локуса CAT (rs1001179) (H = 0.44 %) при формировании люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ (рис. 2).

Обсуждение

Чувствительность организма к воздействию вредных факторов окружающей среды зависит от корректной работы множества ферментных систем, к числу которых относятся системы репарации ДНК и антиоксидантной защиты. Весомый вклад в патогенез заболевания вносит уровень экспозиции тканей молочной железы экзо- и эндогенными эстрогенами, которые способствуют образованию объем-



Рис. 2. Дендрограмма межгенных взаимодействий при формировании люминального подтипа В Her2-негативного РМЖ.

Красный цвет – синергизм эффектов; коричневый – независимое взаимодействие.

ных аддуктов ДНК (Martucci, Fishman, 1993; Hanawalt, 2002). Эстрогены влияют на регуляцию антиоксидантных ферментов, содействуют окислительным повреждениям ДНК из-за образования активных форм кислорода в процессах метаболических реакций (Tjønneland et al., 2004; Bergman et al., 2005; Silva et al., 2006; Liou, Storz, 2010).

В одной из работ были обнаружены ассоциации с риском развития РМЖ у женщин с ожирением, имеющих хотя бы один минорный аллель гена миелопероксидазы или генов репарации ДНК GMT, MSH2, XPG и XRCC1 (McCullough et al., 2015). В другом исследовании показано влияние полиморфизмов генов, связанных с окислительным стрессом и репарации ДНК на выживаемость пациенток при онкозаболеваниях молочной железы (Rodrigues et al., 2012). В то же время работ, в которых изучалось бы совместное влияние полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК и антиоксидантной системы на риск развития РМЖ, не найдено.

Повреждения ДНК, возникающие в результате воздействия АФК, репарируются с помощью ферментов BER-и NER-пути. Полученные в нашей работе данные ассоциации полиморфизма гена *APEX1* (rs1130409) с риском развития онкозаболеваний молочной железы согласуются с литературными данными (Mitra et al., 2008; Smith et al., 2008; Kim et al., 2013). Вместе с тем в исследовании, проведенном среди жительниц Китая, обнаружено повышение риска развития эстроген-положительного РМЖ у носительниц аллеля *444T* (Wang T. et al., 2018). Помимо репаративной, фермент обладает также окислительно-восстановительной функцией, регулируя окислительно-восстановительный статус целого ряда транскрипционных факторов (Kelley et al., 2012; Wang Z. et al., 2014). Редокс-активность белка обуславливает синергизм эффектов между локусами *APEX1* (rs1130409) и *SOD2 47* (rs4880) при формировании рака молочной железы.

Другим ключевым компонентом системы BER-пути является ген *hOGG1*. В нашем исследовании не обнаружено ассоциации полиморфизма *hOGG1* (rs1052133) с риском развития рака молочной железы. Сходные результаты были показаны и в метаанализе, выполненном М. Kamali с коллегами (2017), в котором не выявлено ассоциации аллеля *977G* с риском развития заболевания как у европейских, так и у азиатских женщин. В то же время в исследовании, проведенном среди польских пациенток, обнаружено увеличение риска развития РМЖ у женщин с генотипом *hOGG1 977GG* (Romanowicz et al., 2017).

Неоднозначны и результаты исследований, изучающих ассоциацию полиморфизма гена *XPB* (rs13181) с риском развития онкозаболеваний молочной железы. В работах, проведенных среди жительниц Канады, Бразилии и Китая, не было обнаружено ассоциации полиморфных вариантов данного гена с риском развития заболевания (Dufloth et al., 2005; Zhang L. et al., 2005; Onay et al., 2006). При обследовании пациенток Индии была найдена ассоциация аллеля *2251C* с увеличением риска развития РМЖ (Samson et al., 2011). Позднее проведенный метаанализ также показал увеличение риска развития заболевания у носительниц аллеля *2251C* в европейских популяциях и смешанных группах (Yan et al., 2014). Подобные результаты были получены при обследовании польских пациенток (Smolarz et al., 2019).

Марганец-зависимая супероксиддисмутаза является одним из важных ферментов антиоксидантной системы. Помимо своей основной функции антиоксидантной защиты, белок *SOD2* имеет сайты связывания с различными факторами транскрипции, которые способствуют ее активации, а также участвуют в защите клеток от агентов, индуцирующих окислительный стресс (Alateyah et al., 2022). Результаты молекулярно-генетических исследований, отражающих ассоциацию полиморфизма гена *SOD2* (rs4880) с увеличением риска развития РМЖ, достаточно противоречивы. В проведенной нами работе не обнаружено влияния полиморфизма данного гена на риск развития злокачественных новообразований молочной железы. Схожие результаты были зарегистрированы в исследованиях, проведенных среди женщин Польши и Греции (Jablonska et al., 2015; Kakkoura et al., 2016). Среди мексиканских пациенток была выявлена ассоциация аллеля *47T*

гена *SOD2* с формированием люминального подтипа А рака молочной железы, но не люминального подтипа В рака (Gallegos-Arreola et al., 2022). У иракских и тайваньских женщин также найдена ассоциация аллеля *47T* данного гена с увеличением риска развития РМЖ (Tsai et al., 2012; Jabir, Hoidy, 2018).

Результаты исследований ассоциации полиморфизма гена *CAT* (rs1001179) с риском развития РМЖ, тоже достаточно противоречивы. В ряде работ, неоднократно проводимых среди американских пациенток, показано, что женщины с генотипом *-262 CC* имеют меньший риск развития заболевания, чем те, у кого есть хотя бы одна копия аллеля *T* (Ahn et al., 2004, 2005). В нашем исследовании зарегистрированы схожие результаты. Неоднозначные данные были получены в работе Y. Li с коллегами (2009), показавшими незначительное снижение риска развития РМЖ у женщин в постменопаузе, имеющих генотип *CAT -262 CC* и потребляющих много овощей и фруктов (больше двух порций в день), при этом среди женщин с низким потреблением овощей и фруктов генотип *CAT -262 CC*, напротив, был связан с увеличением риска развития РМЖ (Li et al., 2009).

Заключение

Продемонстрировано комбинированное влияние вариантов генов репарации ДНК и антиоксидантной системы на риск развития рака молочной железы. Работа проведена среди женщин в постменопаузе; для более глубокого понимания влияния индивидуальных генетических особенностей на риск возникновения РМЖ необходимо также осуществлять исследования женщин более молодого возраста.

Для уточнения возможностей использования в разработке системы прогнозирования риска развития РМЖ у женщин полученных результатов следует провести дополнительные исследования с привлечением более обширной группы пациенток.

Список литературы / References

- Ahn J., Gammon M.D., Santella R.M., Gaudet M.M., Britton J.A., Teitelbaum S.L., Terry M.B., Neugut A.I., Joseph P.D., Ambrosone C.B. Myeloperoxidase genotype, fruit and vegetable consumption, and breast cancer risk. *Cancer Res.* 2004;64(20):7634-7639. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-04-1843
- Ahn J., Gammon M.D., Santella R.M., Gaudet M.M., Britton J.A., Teitelbaum S.L., Terry M.B., Nowell S., Davis W., Garza C., Neugut A.I., Ambrosone C.B. Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162(10):943-952. DOI 10.1093/aje/kwi306
- Alateyah N., Gupta I., Rusyniak R.S., Ouhtit A. *SOD2*, a potential transcriptional target underpinning CD44-promoted breast cancer progression. *Molecules.* 2022;27(3):811. DOI 10.3390/molecules27030811
- Ambrosone C.B. Oxidants and antioxidants in breast cancer. *Antioxid. Redox Signal.* 2000;2(4):903-917. DOI 10.1089/ars.2000.2.4-903
- Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R., Tager I.B., Holland N. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet. Genomics.* 2006;16(4):279-286. DOI 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
- Bergman M., Ahnström M., Palmebäck Wegman P., Wingren S. Polymorphism in the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene

- and risk of breast cancer in young women. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005;131(7):439-444. DOI 10.1007/s00432-004-0663-7
- Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):428-439. DOI 10.1056/NEJMoa1913948
- Calculation for the Chi-Square Test [Electronic resource]. URL: <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm> (accessed: 06.07.2023)
- Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95(17):1263-1265. DOI 10.1093/jnci/djg065
- Duffloth R.M., Costa S., Schmitt F., Zeferino L.C. DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. *Genet. Mol. Res.* 2005; 4(4):771-782
- Ensembl [Electronic resource]. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens (accessed: 06.07.2023)
- Ferreira M.A., Gamazon E.R., Al-Ejeh F., Aittomäki K., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arason A., Arndt V., Aronson K.J., Arun B.K., ... Yang X.R., Yannoukakos D., Ziogas A., Kraft P., Antoniou A.C., Zheng W., Easton D.F., Milne R.L., Beesley J., Chenevix-Trench G. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer. *Nat. Commun.* 2019;10(1): 1741. DOI 10.1038/s41467-018-08053-5
- Fontana L., Bosviel R., Delort L., Guy L., Chalabi N., Kwiatkowski F., Satih S., Rabiou N., Boiteux J.P., Chamoux A., Bignon Y.J., Bernard-Gallon D.J. DNA repair gene *ERCC2*, *XPC*, *XRCC1*, *XRCC3* polymorphisms and associations with bladder cancer risk in a French cohort. *Anticancer Res.* 2008;28(3B):1853-1856
- Forsberg L., Lyrenäs L., de Faire U., Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;30(5):500-505. DOI 10.1016/s0891-5849(00)00487-1
- Gallegos-Arreola M.P., Ramírez-Patiño R., Sánchez-López J.Y., Zúñiga-González G.M., Figuera L.E., Delgado-Saucedo J.I., Gómez-Meda B.C., Rosales-Reynoso M.A., Puebla-Pérez A.M., Lemus-Varela M.L., Garibaldi-Rios A.F., Marín-Domínguez N.A., Pacheco-Verduzco D.P., Mohamed-Flores E.A. SOD2 gene variants (rs4880 and rs5746136) and their association with breast cancer risk. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;44(11):5221-5233. DOI 10.3390/cimb4411 0355
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn Y.-J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013;24(9):2206-2223. DOI 10.1093/annonc/mdt303
- Hadi M.Z., Coleman M.A., Fidelis K., Mohrenweiser H.W., Wilson D.M. 3rd. Functional characterization of Ape1 variants identified in the human population. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(20):3871-3879. DOI 10.1093/nar/28.20.3871
- Hanawalt P.C. Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. *Oncogene.* 2002;21(58):8949-8956. DOI 10.1038/sj.onc.1206096
- Hardy-Weinberg equilibrium [Electronic resource]. URL: <https://genecalc.pl/hardy-weinberg-page> (accessed: 06.07.2023)
- Ignatiadis M., Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10(9):494-506. DOI 10.1038/nrclinonc.2013.124
- Jabir F.A., Hoidy W.H. Pharmacogenetics as personalized medicine: association investigation of SOD2 rs4880, CYP2C19 rs4244285, and FCGR2A rs1801274 polymorphisms in a breast cancer population in Iraqi women. *Clin. Breast Cancer.* 2018;18(5):e863-e868. DOI 10.1016/j.clbc.2018.01.009
- Jablonska E., Gromadzinska J., Peplonska B., Fendler W., Reszka E., Krol M.B., Wiczorek E., Bukowska A., Gresner P., Galicki M., Zambrano Quispe O., Morawiec Z., Wasowicz W. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of *GPXI*. *BMC Cancer.* 2015;15:657. DOI 10.1186/s12885-015-1680-4
- Ji M., Tang J., Zhao J., Xu B., Qin J., Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol. Ther.* 2012;13(5):264-271. DOI 10.4161/cbt.18920
- Kakkoura M.G., Demetriou C.A., Loizidou M.A., Loucaides G., Neophytou I., Malas S., Kyriacou K., Hadjisavvas A. MnSOD and CAT polymorphisms modulate the effect of the Mediterranean diet on breast cancer risk among Greek-Cypriot women. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(4):1535-1544. DOI 10.1007/s00394-015-0971-5
- Kamali M., Kargar S., Heiranizadeh N., Zare M., Kargar Sh., Zare Shehneh M., Neamatzadeh H. Lack of any association between the Hogg1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 18 studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(1):245-251. DOI 10.22034/APJCP.2017.18.1.245
- Kelley M.R., Georgiadis M.M., Fishel M.L. APE1/Ref-1 role in redox signaling: translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2012;5(1):36-53. DOI 10.2174/1874467211205010036
- Kim K.Y., Han W., Noh D.Y., Kang D., Kwack K. Impact of genetic polymorphisms in base excision repair genes on the risk of breast cancer in a Korean population. *Gene.* 2013;532(2):192-196. DOI 10.1016/j.gene.2013.09.069
- Li Y., Ambrosone C.B., McCullough M.J., Ahn J., Stevens V.L., Thun M.J., Hong C.C. Oxidative stress-related genotypes, fruit and vegetable consumption and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2009;30(5):777-784. DOI 10.1093/carcin/bgp053
- Liou G.Y., Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic. Res.* 2010;44(5):479-496. DOI 10.3109/10715761003667554
- Martucci C.P., Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol. Ther.* 1993;57(2-3):237-257. DOI 10.1016/0163-7258(93)90057-k
- McCullough L.E., Eng S.M., Bradshaw P.T., Cleveland R.J., Steck S.E., Terry M.B., Shen J., Crew K.D., Rossner P. Jr., Ahn J., Ambrosone C.B., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M., Gammon M.D. Genetic polymorphisms in DNA repair and oxidative stress pathways may modify the association between body size and postmenopausal breast cancer. *Ann. Epidemiol.* 2015;25(4):263-269. DOI 10.1016/j.annepidem.2015.01.009
- Michailidou K., Lindström S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemaçon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A., ... García-Closas M., Schmidt M.K., Chanoock S.J., Dunning A.M., Edwards S.L., Bader G.D., Chenevix-Trench G., Simard J., Kraft P., Easton D.F. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017;551(7678):92-94. DOI 10.1038/nature24284
- Mitra A.K., Singh N., Singh A., Garg V.K., Agarwal A., Sharma M., Chaturvedi R., Rath S.K. Association of polymorphisms in base excision repair genes with the risk of breast cancer: a case-control study in North Indian women. *Oncol. Res.* 2008;17(3):127-135. DOI 10.3727/096504008785055567
- Moore J.H., Gilbert J.C., Tsai C.T., Chiang F.T., Holden T., Barney N., White B.C. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J. Theor. Biol.* 2006; 241(2):252-261. DOI 10.1016/j.jtbi.2005.11.036
- Nishimura R., Osako T., Okumura Y., Hayashi M., Toyozumi Y., Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp. Ther. Med.* 2010;1(5):747-754. DOI 10.3892/etm.2010.133
- Niu Y., Li F., Tang B., Shi Y., Yu P. Association of hOGG1 Ser326Cys polymorphism with gastric cancer risk: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(6):6563-6568. DOI 10.1007/s11033-012-1485-3
- Nyaga S.G., Lohani A., Jaruga P., Trzeciak A.R., Dizdaroglu M., Evans M.K. Reduced repair of 8-hydroxyguanine in the human

- breast cancer cell line, HCC1937. *BMC Cancer*. 2006;6:297. DOI 10.1186/1471-2407-6-297
- Onay V.U., Briollais L., Knight J.A., Shi E., Wang Y., Wells S., Li H., Rajendram I., Andrulis I.L., Ozcelik H. SNP-SNP interactions in breast cancer susceptibility. *BMC Cancer*. 2006;6:114. DOI 10.1186/1471-2407-6-114
- Pan Q., Liu Y.J., Bai X.F., Han X.L., Jiang Y., Ai B., Shi S.S., Wang F., Xu M.C., Wang Y.Z., Zhao J., Chen J.X., Zhang J., Li X.C., Zhu J., Zhang G.R., Wang Q.Y., Li C.Q. VARAdb: a comprehensive variation annotation database for human. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49(D1):D1431-D1444. DOI 10.1093/nar/gkaa922
- Rodrigues P., Furriol J., Bermejo B., Chaves F.J., Lluch A., Eroles P. Identification of candidate polymorphisms on stress oxidative and DNA damage repair genes related with clinical outcome in breast cancer patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2012;13(12):16500-16513. DOI 10.3390/ijms131216500
- Romanowicz H., Pyziak Ł., Jabłoński F., Bryś M., Forma E., Smolarz B. Analysis of DNA repair genes polymorphisms in breast cancer. *Pathol. Oncol. Res*. 2017;23(1):117-123. DOI 10.1007/s12253-016-0110-5
- Romaniuk O.P., Nikitchenko N.V., Savina N.V., Kuzhir T.D., Goncharova R.I. The polymorphism of DNA repair genes *XPD*, *XRCC1*, *OGG1*, and *ERCC6*, life expectancy, and the inclination to smoke. *Russ. J. Genet*. 2014;50(8):860-869. DOI 10.1134/S1022795414080067
- Sambrook J., Fritsch E.R., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989
- Samson M., Singh S.S., Rama R., Sridevi V., Rajkumar T. XPD Lys751Gln increases the risk of breast cancer. *Oncol. Lett*. 2011; 2(1):155-159. DOI 10.3892/ol.2010.220
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin*. 2021;71(1):7-33. DOI 10.3322/caac.21654
- Silva S.N., Cabral M.N., Bezerra de Castro G., Pires M., Azevedo A.P., Manita I., Pina J.E., Rueff J., Gaspar J. Breast cancer risk and polymorphisms in genes involved in metabolism of estrogens (CYP17, HSD17beta1, COMT and MnSOD): possible protective role of MnSOD gene polymorphism Val/Ala and Ala/Ala in women that never breast fed. *Oncol. Rep*. 2006;16(4):781-788
- Smith T.R., Levine E.A., Freimanis R.I., Akman S.A., Allen G.O., Hoang K.N., Liu-Mares W., Hu J.J. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2132-2138. DOI 10.1093/carcin/bgn193
- Smolarz B., Michalska M.M., Samulak D., Romanowicz H., Wójcik L. Polymorphism of DNA repair genes in breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(4):527-535. DOI 10.18632/oncotarget.26568
- SNPstats [Electronic resource]. URL: <http://bioinfo.iconologia.net/SNPstats> (accessed: 06.07.2023)
- Sugasawa K. Regulation of damage recognition in mammalian global genomic nucleotide excision repair. *Mutat. Res*. 2010;685(1-2): 29-37. DOI 10.1016/j.mrfmmm.2009.08.004
- Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., Degoul F. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005;15(5):311-319. DOI 10.1097/01213011-200505000-00006
- Tas F., Hansel H., Belce A., Ilvan S., Argon A., Camlica H., Topuz E. Oxidative stress in breast cancer. *Med. Oncol*. 2005;22(1):11-15. DOI 10.1385/MO:22:1:011
- Tjønneland A., Christensen J., Thomsen B.L., Olsen A., Overvad K., Ewertz M., Møller M. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer*. 2004; 100(11):2328-2337. DOI 10.1002/cncr.20250
- Tsai S.M., Wu S.H., Hou M.F., Chen Y.L., Ma H., Tsai L.Y. Oxidative stress-related enzyme gene polymorphisms and susceptibility to breast cancer in non-smoking, non-alcohol-consuming Taiwanese women: a case-control study. *Ann. Clin. Biochem*. 2012;49(Pt. 2): 152-158. DOI 10.1258/acb.2011.011098
- Wang T., Wang H., Yang S., Guo H., Zhang B., Guo H., Wang L., Zhu G., Zhang Y., Zhou H., Zhang X., Li H., Su H. Association of *APEX1* and *OGG1* gene polymorphisms with breast cancer risk among Han women in the Gansu Province of China. *BMC Med. Genet*. 2018;19(1):67. DOI 10.1186/s12881-018-0578-9
- Wang Z., Ayoub E., Mazouzi A., Grin I., Ishchenko A.A., Fan J., Yang X., Harihar T., Saparbaev M., Ramotar D. Functional variants of human APE1 rescue the DNA repair defects of the yeast AP endonuclease/3'-diesterase-deficient strain. *DNA Repair*. 2014;22: 53-66. DOI 10.1016/j.dnarep.2014.07.010
- World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru> (accessed: 03.10.2023)
- Yan Y., Liang H., Light M., Li T., Deng Y., Li M., Li S., Qin X. *XPD* Asp312Asn and *Lys751Gln* polymorphisms and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(3):1907-1915. DOI 10.1007/s13277-013-1256-3
- Zhang H., Ahearn T.U., Lecarpentier J., Barnes D., Beesley J., Qi G., Jiang X., O'Mara T.A., Zhao N., Bolla M.K., ... Kraft P., Simard J., Pharoah P.D.P., Michailidou K., Antoniou A.C., Schmidt M.K., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Chatterjee N., Garcia-Closas M. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. *Nat. Genet*. 2020;52(6):572-581. DOI 10.1038/s41588-020-0609-2
- Zhang L., Zhang Z., Yan W. Single nucleotide polymorphisms for DNA repair genes in breast cancer patients. *Clin. Chim. Acta*. 2005; 359(1-2):150-155. DOI 10.1016/j.cccn.2005.03.047

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 03.08.2023. После доработки 12.01.2024. Принята к публикации 26.02.2024.