

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ КАК БИОМАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РМЖ

© Бисултанова Зура Исановна (а), Джамбетова Петимат Махмудовна (а, б)
Джамалова Айшат Зеудиевна (с)

(а) Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, г. Грозный,

(б) Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова РАН,
д.б.н., petimat-ig@rambler.ru, г. Грозный.

(с) Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова РАН,
заведующая отделом биологических исследований, к.б.н., petimat-ig@rambler.ru, г. Грозный.

Аннотация. В чеченской популяции исследован вклад однонуклеотидных полиморфизмов генов репарации ДНК в риск развития РМЖ. Генотипировано 4 ОНП генов репарации ДНК XRCC1 и XPD. Не выявлено значимых ассоциаций с отдельными полиморфизмами и риском РМЖ. Одновременное присутствие полиморфизмов XRCC1 Arg194Trp/Gln399Arg и XPD Asp312Asn / Lys751Gln приводит к повышению риска развития РМЖ среди пациентов и в контрольной группе. Сочетание данных гаплотипов могут являться маркером риска РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, чеченская популяция, полиморфизм, ген репарации, генетические маркеры, ДНК.

FUNCTIONAL POLYMORPHISMS OF REPAIR GENES AS BIOMARKERS OF BREAST CANCER RISK

© Bisultanova Zura Isanovna (a), Dzhambetova Petimat Makhmudovna (a, b), Jamalova Aishat Zeudievna (b)

(a) A.A.Kadyrov Chechen State University, Grozny

(b) Kh. Ibragimov Complex Institute of the Russian Academy of Sciences, Grozny.

(c) Kh. Ibragimov Complex Institute of the Russian Academy of Sciences, Grozny.

Abstract. The contribution of single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes to the risk of developing breast cancer has been studied in the Chechen population. 4 ONP DNA repair genes XRCC1 and XPD were genotyped. There were no significant associations with individual polymorphisms and breast cancer risk. The simultaneous presence of polymorphisms XRCC1 Arg194Trp/ Gln399Arg and XPD Asp312Asn / Lys751Gln leads to an increased risk of developing breast cancer among patients and in the control group. The combination of these haplotypes may be a marker of breast cancer risk.

Key words: breast cancer, Chechen population, polymorphism, gene repair, genetic markers, DNA.

ВВЕДЕНИЕ

Из всех видов рака рак молочной железы (РМЖ) имеет самую высокую заболеваемость (2,3 миллиона новых случаев в год) и является пятой по значимости причиной смертности женщин в мире [5]. Формирование рака представляет собой многостадийный, многоэтапный процесс, включающий клеточные и молекулярные события. На всех его этапах в исходно здоровой единственной клетке происходит постепенное накопление генетических изменений в ДНК, вызванные эндогенными и экзогенными факторами, приводящие к «нарушению ее митотической активности» [3]. Повреждения влияют на целостность и стабильность ДНК, но постоянно и эффективно корректируются путями репарации ДНК. Восприимчивость клетки к повреждению ДНК и ее способность репарировать ДНК важны для индукции, продвижения и прогрессирования рака [6]. Функциональные полиморфизмы генов XPD (Asp312Asn и Lys751Gln), XRCC1 (Arg399Gln и Arg194Trp) были широко исследованы при многих видах рака [2, 8] и показана их связь с риском некоторых видов рака и для разных популяций. Однако результаты разных популяций противоречивы [4], что в свою очередь влияет на результаты ассоциативных исследований. Это делает обязательным проведение исследований такого рода для каждой отдельной популяции в попытке выявить «маркеры, специфичные для популяции». Знание таких генетических маркеров, предрасполагающих к развитию РМЖ, и его связи с факторами репродуктивного риска имеют первостепенное значение для выявления людей с высоким риском. Это позволило бы проводить раннюю диагностику и лечение РМЖ, что в конечном итоге привело бы к снижению смертности.

Целью нашего исследования явилось определение значимости любого из ОНП и гаплотипов генов репарации ДНК (XRCC1, XPD) в модуляции рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингентом для исследования были этнические чеченки, проживающие в Чеченской Республике. Группа пациенток имели установленный диагноз рак молочной железы. Все участники заполнили анкеты и подписали информированное согласие. В группе контроля было 359 женщин без патологии. Демографические данные не выявили существенных различий между пациентами и контрольной группой в отношении возраста ($P = 0,104$) (табл.1).

Таблица 1. Демографическая характеристика участников исследования

	n	Средний возраст	P
случай	206	47,68±11,35	0,104
контроль	359	45,29±11,73	

Участники исследования сдали образец крови в объеме 2-3 мл. Венозную кровь (2-3 мл) отбирали в вакуумные пробирки с ЭДТА с K2 и K3. Хранили при температуре -40 С в морозильной камере.

Для генотипирования было отобрано 4 функциональных однонуклеотидных полиморфизмов, на основе литературных данных по их встречаемости в разных популяциях и влиянии на развитие рака молочной железы: генов репарации ДНК XRCC1 (rs1799782,

rs25487) и XPD (ERCC2)(rs13181, rs1799793). Все ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга в случаях и контроле.

Геномную ДНК выделяли методом универсальной пробоподготовки с использованием готового набора Diatom DNA Prep 200 (ООО «Галарт-Диагностикум», г. Москва). Для генотипирования методом тетрапраймерной ПЦР использовали GenPak® PCR Core (12x8) (ООО «Галарт-Диагностикум», г. Москва). Последовательности праймеров перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика использованных праймеров.

ОНП	Последовательность праймеров
XRCC1 Arg194Trp rs1799782	TGCCAGCAGCCACCTATA/ACCAGCCTCCAGACCTCTCAA GGGGGCTCTTCTTTCAGC/TGGGGATGTCTTGTTGATCCG
XRCC1 Arg399Gln rs25487	TCTGTCTCCCCTGTCTCGTTC/CCGCTCCTCTCAGTAGTCT GCTCGGCGTCTGTCCTCCCA/GCGTGTGAGTCCTTACCTCC
XPD (ERCC2) Lys751Gln	CCTGCGATTAAAGGCTGTGG/GATGGCCCGCTCTGGATTAT CTGA GCAATCTGCTCTATCCTCTG/AGCTAGAATCAGAGGAGACG CTGA
XPD (ERCC2) Asp312Asn 179 9793	CTGGCCCCTGTCTGACTTGT/CTCAGGAAGCCCAGGAA ATGAACCCTGTGCTGCCCA/ACCCTGCAGCACTTCGTC

Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью амплификатора Real-timeCFX96 (BioRad, США).

Использован критерий хи-квадрат (χ^2). Рассчитаны отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ), а критерий значимости был на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полиморфизм XRCC1rs1799782. Генотипы полиморфного варианта гена репарации XRCC1Arg194Trp в двух группах женщин распределились следующим образом: гомозиготный генотип по аллели дикого типа G: 89,9% в контрольной группе и 88,35% в группе пациенток; гетерозигот среди пациенток 11,16% против 10,05% в контроле. В одном случае (0,48%) среди пациенток обнаружили генотип гомозиготный по минорному аллелю AA. Анализ сопряженности полиморфизма Arg194Trp XRCC1 с риском РМЖ показывает чрезвычайно высокий риск развития рака для rs179978 в рецессивной модели у женщин с генотипом AA гомозигот по мутантному аллелю (ОШ=5,23 (ДИ: 0,21 – 128,38) и повышенный риск для гетрозигот (ОШ =1,12, ДИ: 0,65 – 1,65) Однако эти эффекты не были достоверно значимыми (табл. 3).

Полиморфизм XRCC1 rs25484. Генотипы полиморфизма XRCC1 Arg399Gln (rs25484) распределились в контрольной группе следующим образом: 15,82% гомозиготыТТ, 49,43% гетерозиготы; и 34,74% гомозиготыСС. В группе «случай» гомозиготы ТТ составили 16,13%, гетерозиготы ТС - 44,35% и гомозиготы СС 39,52%. Частота аллеля С

составила 64,18. Для сравнения частота данного аллеля в европейской популяции составляет 65,59%. Генотипическая и аллельная частота статистически не различались между двумя группами. Наблюдалась тенденция к снижению риска развития неопластического процесса у лиц с генотипом ТС (ОШ = 0,82 [95% ДИ: 0,54 – 1,23]). В случае генотипа СС наблюдается увеличение шансов на развитие РМЖ (ОШ = 1,23 [95% ДИ 0,81–1,87]). Однако эти эффекты были незначимы (табл. 3).

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма XRCC1 у больных РМЖ и контрольной группы.

Полиморфизм	Случай		Контроль		P- значение	ОШ (95% ДИ)
XRCC1 rs 25487						
T>CGln399Arg Генотипы, n (%)	n = 124		n = 354			
ТТ	20	16,13	56	15,82		
ТС	55	44,35	175	49,43	0,349	0,82(0,54 – 1,23)
СС	49	39,52	123	34,74	0,384	1,23 (0,81 – 1,87)
ТТ+ТС		60,96		64,34	0,385	0,82 (0,54– 1,24)
Аллели, n (%)						
Т		37,82		40,54		
С		62,18		59,46		
XRCC1 rs1799782						
G>A Arg194Trp Генотипы, n (%)	n = 206		n = 358			
GG	182	88,35	322	89,9		
GA	23	11,16	36	10,05	0,671	1,12(0,65- 1,95)
AA	1	0,48	0	0	0,365	5,23(0,21 – 128,38)
GA +AA	24	11,65	36	10,03	0,572	1,18(0,68– 2,04)
Аллели, n (%)						
G		93,93		94,97		
A		6,07		5,03		

Полиморфизм Lys751Gln XPD (rs13181, rs1799793). При сравнении частоты полиморфных вариантов гена больных с группой контроля существенных изменений не было выявлено. Генотип Т/Т обнаружился в выборке пациентов в 27,86% случаев, в контрольной группе в 28,79% случаев. 48,73% женщин с РМЖ имели гетерозиготный генотип Т/Г, в

контроле частота гетерозиготных носителей минорного аллеля оказалась несколько выше, что предполагало протективный эффект гетерозиготного генотипа. 21,05% здоровых женщин были гомозиготными по аллелю G, в группе пациенток частота данного генотипа составила 24,38% (табл. 4).

Поиск ассоциативных связей полиморфизма XPD G751T раком молочной железы не дал значимых результатов. Генотип T/G обнаруживал протективный эффект (ОШ = 0,90 ДИ 0,64 – 1,28), который незначительно усиливался в рецессивной генетической модели (ОШ = 0,82 ДИ 0,54 – 1,25, P = 0,389) (табл. 4).

Таблица 4. Частота генотипов и аллелей полиморфизма XPD у больных РМЖ и контрольной группы.

Полиморфизм	n	%		%	P-значение	ОШ (95% ДИ)
	Случай n = 201		Контроль n = 323			
XPD Lys751Gln						
Генотипы, n (%)						
T/T	56	27,86	3	28,79		1
T/G	97	48,73	62	50,15	0,591	0,90 (0,64 – 1,28)
G/G	49	24,38	8	21,05	0,389	1,21 (0,80 – 1,84)
G/Gи T/G	152	75,6	56	79,01	0,389	0,82 (0,54 – 1,25)
Аллели, n (%)						
G		51,73		53,87		1
T		48,27		46,13		
XPD Asp312Asn						
Генотипы, n (%)						
	n=203		n=352			
CC	71	34,97	00	28,341		
CT	97	47,78	80	51,14	0,481	0,87 (0,62– 1,23)
TT	35	17,24	2	20,45	0,374	0,81 (0,52 – 1,27)
TT и CT	132	64,53	52	71,59	0,187	0,74 (0,51 – 1,07)
Аллели, n (%)						
C		58,87		53,98		
T		41,13		46,02		

Полиморфизм XPDrs1799793 (Asp312Asn). Результаты генотипирования полиморфизма гена XPD Asp312Asn (таблица 5) были следующими: 34,97% гомозигот по аллелю C

в когорте больных, тогда как в группе здоровых женщин 28,34%; гетерозиготных носителей минорного аллеля среди больных женщин - 47,78%; среди здоровых - 51,14%. Две копии аллеля Т имели 17,24% женщин с РМЖ и 20,45% женщин контрольной группы. Сравнительный анализ показал, что женщины с одной (ОШ=0,87 (ДИ: 0,62– 1,23) или двумя копиями минорного менее подвержены риску развития рака, чем с двумя аллелями дикого типа С (ОШ=0,81 (ДИ: 0,52 – 1,27). Однако результаты не имеет достоверной значимости ($p=0,374$). Также не было выявлено значимых ассоциаций в каких-либо генетических моделях (табл. 4).

Анализ гаплотипов Asp312Asn/Lys751Gln XPD В XRCC1 Arg194Trp + Gln399Arg. В анализ были включены только те субъекты, для которых были выявлены генотипы по всем полиморфным вариантам указанных генов: 124 женщины с РМЖ и 311 из контрольной группы. Мы обнаружили значимый эффект ($p = 0,017$) гаплотипа XPD Asp312Asn +G751T (ОШ=2,14, ДИ1,16 – 3,95), который усиливается при сочетании двух гаплотипов XRCC1 Arg399Gln-Arg194Trp (Т/С+G/G) и XPD Lys751Gln -и Asp312Asn (G/G +TC) ОШ= 2,65 ДИ 1,12 – 6,28 ($P = 0,029$) (табл. 5).

Таблица 5. Частота гаплотипов XRCC1 Arg194Trp/ Gln399Arg и XPD Asp312Asn/ Lys751Gln их эффект на риск развития РМЖ у больных РМЖ и контрольной группы.

Гаплогруппа	РМЖ (n=124)		Контроль (n=311)		P- значение	ОШ (95% ДИ)
	n	%		%		
XRCC1 Arg194Trp + Gln399Arg						
TC/GG	51	41,13	34	43,09	0,748	0,92 (0,61 – 1,41)
XPD Asp312Asn + Lys751Gln						
CC/TG	21	16,94	7	8,68	0,017	2,14 (1,16 – 3,95)
TG TC/GG+CC/	11	8,87	1	3,53	0,029	2,65 (1,12 – 6,28)

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность репарации ДНК в клетках является одним из определяющих фактором предотвращения развития рака [9]. Было высказано предположение, что функциональные нарушения в высококонсервативных процессах репарации ДНК, возникающие в результате полиморфных вариаций, могут повышать генетическую предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) [4, 7]. В ряде работ сообщалось о наличии значительной связи между полиморфизмами гена XPD Asp312Asn и Lys751Gln, и риском рака [11]. Однако результаты отличались непоследовательностью и противоречивостью. Полиморфизм XPD был исследован у 206 женщин чеченской популяции с подтвержденным диагнозом РМЖ и 359 здоровых женщин. Полученные данные не выявили достоверной связи с риском развития РМЖ. Генотипы ТТ и ТС полиморфизма кодона 751 XPD проявляли защитный эффект в отношении РМЖ на уровне тенденции ($P \leq 0,481$). Как показал анализ ассоциации носительства аллелей и генотипов другого полиморфного участка XPD Asp312Asn с риском

развития рака груди у женщин, вклад гена XPD в развитие РМЖ, по-видимому, не определяется влиянием его Lys751Gln полиморфизма. Генотип G/G показывает увеличение риска развития рака груди, однако полученное значение не имело достоверной значимости. В тоже время статистический анализ, основанный на вариациях гаплотипов XPD Asp312Asn + Lys751Gln, показал, что комбинация CC (XPD Asp312Asn) +TG (XPD Lys751Gln) имеет значительные различия между группой женщин с РМЖ и соответствующей контрольной группой ($P=0,017$).

Ген группы 1, комплементарный рентгеновскому перекресту (XRCC1), имеет решающее значение для правильного восстановления повреждений ДНК, таких как одноцепочечные разрывы ДНК. Функциональный полиморфизм гена XRCC1 Arg399Gln и Arg194Trp был широко исследован при многих видах рака [2, 8], в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Было показано, что несинонимичный полиморфизм в XRCC1, 399 G \rightarrow A, снижает эффективность такой репарации ДНК и связан с риском некоторых видов рака [10]. В нашем исследовании не было получено достоверных доказательств взаимосвязи генотипов полиморфизма Gln399Arg XRCC1 и рака груди несмотря на то, что генотип CC сильно увеличивал риск развития рака молочной железы, однако эффект не имел достоверной значимости. В тоже время отмечался на уровне тенденции обратный эффект гетерозиготного генотипа CT; однако нет никакой связи между полиморфизмом XRCC1 Gln399Arg и РМЖ.

В отношении другого распространенного полиморфизма XRCC1 Arg149Trp не удалось выявить существенных различий в аллельном и генотипическом распределении полиморфизма между двумя группами. Мы обнаружили, что у женщин, несущих по крайней мере один вариантный аллель полиморфизма XRCC1 Arg194Trp риск развития РМЖ может быть увеличен. Но для подтверждения этой ассоциации необходимы дополнительные исследования. Не было обнаружено существенных эффектов гаплотипов XRCC1 Arg194Trp/Gln399Arg. Вместе с тем анализ комбинаций гаплотипов XRCC1 Arg194Trp и Gln399Arg с гаплотипами XPD Asp312Asn + Lys751Gln показывает, что межгенное взаимодействие полиморфизмов XPD(CC+TG) и XRCC1(TC+GG) может быть связано с повышенным риском РМЖ у чеченских женщин ($p=0,029$).

Таким образом, полученный результат показывает незначительное увеличение риска развития отдельных полиморфизмов, однако сочетанное действие может привести к резкому возрастанию риска развития рака [1]. С учетом того, что в разных популяциях и даже в группе контроля выявляются значительные различия, то подобного рода исследования в отдельных популяциях необходимы для выявления специфических для каждой популяции генетических маркеров риска развития опухолей.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ совместного носительства аллелей/генотипов исследованных полиморфных участков у пациенток и здоровых индивидов выявил положительную ассоциацию с риском развития РМЖ гаплотипов генов XRCC1 Arg194Trp/ Gln399Arg и XPD Asp312Asn / Lys751Gln. Сочетания двух гаплотипов XRCC1 Arg399Gln-Arg194Trp (T/C+G/G) и XPD Lys751Gln и Asp312Asn (G/G +TC) могут использоваться в качестве маркеров риска РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисултанова З.И, Ацаева М.М, Джамбетова П.М. Роль полиморфных вариантов генов SOD2, GSTT1, GSTM1 и GSTP1 в развитии рака молочной железы у женщин чеченской популяции. Вестник Самарского университета. Естественнонаучная серия. 2016. №1(2). С.85-91.
2. Капралова М.А, Бреннер П.К, Носова Ю.В. Молекулярно-генетические маркеры генов XRCC1, ERCC2 и BRCA1 при раке яичников. В: Власов Т.Д, Николаев В.И, Быков В.Л и др. редакторы. Актуальные проблемы биомедицины. Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, 24–26 марта 2022 г. Санкт-Петербург.2022. Рр.329-330.
3. Лаптиев С.А, Корженевская М.А, Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы. Ученые записки СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017. №24(2). С.12–22.
4. Торгунакова А.В, Минина В.И, Глушков А.Н и др. Изучение полиморфизма генов репарации ДНК и клеточного цикла в формировании предрасположенности к развитию рака молочной железы. Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С.83–90.
5. Berek MA, Jafrin S, Aziz MdA, et al. Catalase C262T genetic variation and cancer susceptibility: A comprehensive meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. The International Journal of Biological Markers. 2022. №37(3). Pp.227-240.
6. Grundy GJ, Parsons JL. Base excision repair and its implications to cancer therapy. Essays in Biochemistry. 2020. №64(5). Pp.831-843.
7. Isakova JT, Vinnikov D, Kipen VN et al. Gene-to-gene interactions and the association of TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 and PALB2 with breast cancer in Kyrgyz females. Breast Cancer. 2020. № 27. Pp.938–946.
8. Kabzinski J, Maczynska M, Kaczmarczyk Detal. Influence of Arg399Gln, Arg280His and Arg194Trp XRCC1 gene polymorphisms of Base Excision Repair pathway on the level of 8-oxo-guanine and risk of head and neck cancer in the Polish population. Cancer Biomark. 2021. №32(3). Pp.317-326.
9. Özgöz A, Hekimler Öztürk K, Yükseltürk A et al. Genetic Variations of DNA Repair Genes in Breast Cancer. Pathology and Oncology Research. 2019. №25(1). Pp.107-114.
10. Tavares CB, Gomes-Braga FDCSA, Sousa EB et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms and Glioma Risk: A Systematic Literature Review. Cancer Invest. 2020. №38(3). Pp.169-183.
11. Zhou Q, Fu Y, Wen L. et al. XPD Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Technol Cancer Res Treat. 2021; 20:1533033821990046. doi: 10.1177/1533033821990046

REFERENCES

1. Bisultanova Z.I., Agaeva M.M., Dzhambetova P.M. The role of polymer variants of the SOD2, GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genes in the development of breast cancer in women with human assistance. Bulletin of Samara University. Natural science series. 2016. No.1(2). pp.85-91.
2. Kapralova M.A., Brenner P.K., Noskov V.V. Molecular genetic markers of the XRCC1, ERCC2 and BRCA1 genes in ovarian cancer. In: Vlasov T.D., Nikolaev V.I., Bykov V.L. and

other editors. Current problems of biomedicine. Proceedings of the XXVIII All-Russian Conference of Young Scientists with international participation, March 24-26, 2022 January-February 2022. p.329-330.

3. Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Imyanitov E.N. Molecular genetic "portrait" of breast cancer. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov. 2017. No.24(2). pp.12-22.

4. Torgunakova A.V., Minina V.I., Glushkov A.N. et al. The study of polymorphism of DNA repair genes and the cell cycle in the formation of predisposition to the development of breast cancer. Bulletin of new medical technologies. 2022. No.3. pp.83-90.

5. Barek MA, Jafrin S., Aziz MdA, et al. Genetic variability of catalase C262T and susceptibility to cancer: a comprehensive meta-analysis with meta-regression and sequential analysis of trials. International Journal of Biological Markers. 2022. No.37(3). pp.227-240.

6. Grundy J. J., Parsons J.L. Recovery after excision of the base and its importance for cancer therapy. Essays on biochemistry. 2020.No.64(5). Pp.831-843.

7. Isakova Yu. T., Vinnikov D., Kipen V. N. et al. Interactions between genes and the association of TP53, XRCC1, TNFa, HMMR, MDM2 and PALB2 with breast cancer in Kyrgyz women. Breast cancer. 2020. No. 27. Pp.938-946.

8. Kabzinski J., Machinska M., Kaczmarczyk Detail. The effect of polymorphisms of the Arg399Gln, Arg280His and Arg194Trp XRCC1 genes of the basic excision repair pathway on the level of 8-oxoguanine and the risk of head and neck cancer in the Polish population. CancerBiomark. 2021. No.32(3). Pp.317-326.

9. Ozgez A, HekimlerEzturk K, Yukselturk A, etc. Genetic variations of DNA-paired genes in breast cancer. Research in the field of pathology and oncology. 2019. No.25(1). pp.107-114.

10. Tavares K.B., Gomes-Braga FDCSA, Souza E.B. et al. The relationship between single nucleotide polymorphisms and glioma risk: a systematic review of the literature. Investing in cancer. 2020. No.38(3). pp.169-183.

11. Zhou K., Fu Yi, Wen L. et al. XPD polymorphisms and the risk of developing hepatocellular carcinoma and gastric cancer: A meta-analysis. Cancer treatment technology. 2021; 20:1533033821990046. doi: 10.1177/1533033821990046