

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80



Связь полиморфных маркеров генов *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы

Т.М. Заварыкина¹, П.К. Ломскова¹, М.А. Капралова¹, О.О. Гордеева², И.П. Ганьшина³, Д.С. Ходырев⁴,
С.В. Хохлова⁵, И.В. Колядина^{5, 6}

¹ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН»; Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Михайловна Заварыкина tpalievskaya@yandex.ru

Введение. Рак молочной железы является самым частым онкологическим заболеванием среди женщин. Наиболее агрессивный его подтип – трижды негативный вариант, при котором отсутствуют известные мишени для таргетной терапии и ведущим методом лечения остается химиотерапия, в том числе с включением производных платины.

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) с безрецидивной (БРВ) и общей выживаемостью (ОВ) больных после платиносодержащей неоадъювантной химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы. Изучены полиморфные маркеры генов *XRCC1*, *ERCC5*, *CDKN1A1* и *TP53* в образцах крови 67 пациенток с ТНРМЖ II–III стадии методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентными аллельспецифичными зондами. Результаты определения статуса маркеров были сопоставлены с БРВ и ОВ с использованием метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста.

Результаты. Выявлена связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с БРВ (носительство генотипа Т/Т связано с уменьшением медианы БРВ – 15,6 мес по сравнению с 34,3 мес, $p = 0,013$) и ОВ (носительство аллеля Т ассоциировалось с уменьшением медианы ОВ – 24,3 мес по сравнению с 34,6 мес, $p = 0,041$) вне зависимости от *BRCA*-статуса. При изучении полиморфного маркера rs17655 гена *ERCC5* получены достоверные различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения (носительство аллеля С связано с уменьшением медианы БРВ – 20,0 мес по сравнению с 35,2 мес, $p = 0,035$). При рассмотрении генотипов маркера гена *ERCC5* выявлены различия между больными с генотипом С/С ($M = 15,9$ мес) и 2 другими генотипами ($M = 33,6$ мес), $p = 0,039$. Для маркера rs1801270 гена *CDKN1A1* получены значимые различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения (для носительниц аллеля А наблюдалось уменьшение медианы БРВ – 16,6 мес по сравнению с 32,0 мес, $p = 0,046$). Для маркера гена *TP53* (rs1042522) обнаружена тенденция к связи со снижением ОВ для носительниц минорной гомозиготы С/С, представляющаяся перспективной для последующего изучения.

Выводы. Выявлена связь изученных полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) и *CDKN1A1* (rs1801270) с БРВ и связь с ОВ для маркера гена *XRCC1* (rs25487) у пациенток с ТНРМЖ. Эти данные могут позволить при дальнейшей валидации индивидуализировать лечение данной категории больных.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, платиносодержащая химиотерапия, полиморфный маркер, ген *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1*, мутации *BRCA1/2*

Для цитирования: Заварыкина Т.М., Ломскова П.К., Капралова М.А. и др. Связь полиморфных маркеров генов *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при трижды

негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):69–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80

Association of polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* genes with the survival of patients after platinum-based chemotherapy for triple negative breast cancer

T.M. Zavarykina¹, P.K. Lomsikova¹, M.A. Kapralova¹, O.O. Gordeeva², I.P. Ganshina³, D.S. Khodyrev⁴, S.V. Khokhlova⁵, I.V. Kolyadina^{5, 6}

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS; 4 Kosygina St., Moscow 119334, Russia;

²Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency of Russia; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴Federal Research Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵V.I. Kulakov Research National Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tatyana Mikhaylovna Zavarykina tpatievskaya@yandex.ru

Background. Breast cancer is the most common cancer among women. Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, in which there are no special targets for therapy. Therefore chemotherapy is still leading treatment for TNBC including the regimens with platinum drugs.

Aim. To study the association of polymorphic markers of the genes *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of TNBC patients after platinum-based neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. Polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *CDKN1A* and *TP53* genes were studied in blood samples of 67 patients with stage II–III TNBC by real-time polymerase chain reaction with fluorescent allele-specific probes. The results of determining the markers were compared with PFS and OS using the Kaplan–Meyer method and the *log-rank*-test.

Results. The association was found for the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with PFS (carrying the T/T genotype was associated with a decrease of median PFS: 15.6 months versus 34.3 months, $p = 0.013$) and OS (carrying the T allele was associated with a decrease of median OS: 24.3 months versus 34.6 months, $p = 0.041$) without depending on the *BRCA* status. For the polymorphic marker rs17655 of the *ERCC5* gene, significant difference in PFS was obtained in the period from 15.4 to 60.0 months of follow-up (the carrier of the C allele was associated with a decrease of median PFS: 20.0 months versus 35.2 months, $p = 0.035$). When considering the genotypes of the polymorphic marker of the *ERCC5* gene differences were revealed between patients with the C/C genotype ($M = 15.9$ months) and two other genotypes ($M = 33.6$ months), $p = 0.039$. For the polymorphic marker rs1801270 of the *CDKN1A* gene significant differences in PFS were obtained in the period from 15.4 to 60.0 months of follow-up (for carriers of allele A, a decrease in median PFS was observed: 16.6 months versus 32.0 months, $p = 0.046$). For the polymorphic marker of the *TP53* gene (rs1042522) a tendency to decrease OS for carriers of the C/C genotype was found seems promising for further study.

Conclusion. The association of the studied polymorphic markers of the genes *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) and *CDKN1A* (rs1801270) with PFS was revealed in patients with TNBC. Association with OS was obtained for the polymorphic marker of the *XRCC1* gene (rs25487). These data may allow for further validation to individualize the treatment of this category of patients.

Keywords: triple negative breast cancer, platinum-based chemotherapy, polymorphic marker, *XRCC1* gene, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A*, *BRCA1/2* mutations

For citation: Zavarykina T.M., Lomsikova P.K., Kapralova M.A. et al. Association of polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* genes with the survival of patients after platinum-based chemotherapy for triple negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):69–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80

Введение

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин [1]. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой наиболее неблагоприятный

вариант этого заболевания, характеризующийся агрессивностью течения, высокой частотой раннего рецидивирования, а также отсутствием мишеней для таргетной терапии [2, 3]. Арсенал терапевтических возможностей для распространенных стадий ТНРМЖ

пополнился химиотерапией при наличии PD-L1-экспрессии, а также терапией PARP-ингибиторами — при носительстве патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* [4, 5]. Однако наиболее распространенной терапевтической опцией как для раннего, так и для распространенного ТНПМЖ остается химиотерапия (ХТ), в том числе с включением производных платины [3, 6–8]. Поиск маркеров эффективности платиносодержащей ХТ при ТНПМЖ является актуальной задачей, направленной на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных и уменьшение токсичности терапии.

Механизм действия ХТ на основе препаратов платины заключается во внесении двунитевых разрывов в ДНК клетки, задержке клеточного цикла и инициации апоптоза опухолевой клетки [9]. Гены системы репарации ДНК являются ключевыми в ответе на платиносодержащую ХТ. Наиболее важным изученным нарушением в случае ПМЖ является носительство мутации в генах *BRCA1* и/или *BRCA2*. Эти мутации наблюдаются в 10 % случаев ПМЖ и характерны для наследственного варианта заболевания. Гены *BRCA1/2* являются генами-онкосупрессорами, они играют ключевую роль в системе репарации ДНК методом гомологичной рекомбинации. Известно, что большинство случаев ПМЖ с мутациями *BRCA1* ассоциированы с трижды негативным фенотипом, тогда как мутации гена *BRCA2* по большей части наблюдаются у больных с люминальным подтипом ПМЖ [10]. Опухоль, развивающаяся у носителей мутаций в гене *BRCA1/2*, имеет высокую чувствительность к широкому спектру современных химиопрепаратов, в частности к препаратам платины, и лучший ответ на неоадьювантную ХТ в целом [11, 12]. Применение препаратов платины обеспечивает высокую частоту полных патоморфологических регрессов (суррогатного маркера эффективности ХТ) у больных как с *BRCA*-ассоциированным, так и со спорадическим ТНПМЖ [3, 13]. Достоверных различий в частоте полных патоморфологических регрессов при сравнении носителей наследственной мутации гена *BRCA1* с больными без мутаций в этом гене выявлено не было [3, 6, 11, 14].

Ответ на платиносодержащую ХТ может быть также обусловлен активностью других систем репарации ДНК, в частности системы эксцизионной репарации оснований (BER) или нуклеотидов (NER). Интегральным белком BER, координирующим сборку всего белкового комплекса репарации, является XRCC1, который кодируется геном *XRCC1* [15, 16].

Экспрессия гена *XRCC1* играет важную роль в качестве маркера состояния системы репарации BER и уровня повреждений опухолевых клеток при ТНПМЖ [17], а также имеет прогностическое значение для клинического ответа опухоли [18]. Кроме того, в метастатических очагах у больных с прогрессированием ПМЖ

выявлена повышенная экспрессия белка XRCC1, и показана связь этого показателя с риском метастазирования [19].

Функция белка XRCC1 не ограничивается системой репарации путем BER, он также участвует в репарации однонитевых разрывов ДНК (SSBR). Помимо этого, белок XRCC1 входит в систему репарации двунитевых разрывов путем соединения негомологичных концов (NHEJ), взаимодействуя с PARP1, а также в систему эксцизионной репарации путем NER, так как взаимодействует с LIG3 (лигазой IIIα) [16]. Дефицит XRCC1 вызывает накопление мутаций вследствие нерепарированных разрывов ДНК, а также вызывает геномный стресс, который может привести к гибели клетки [20].

В работе Т. Abdel-Fatah и соавт. для рака яичников была показана связь экспрессии гена *XRCC1* не только с клинико-патологическим ответом опухоли, но и с выживаемостью пациенток. В данном исследовании в опытах на культурах клеток было выявлено, что чувствительность к цисплатину в *XRCC1*-отрицательных клетках была связана с накоплением двунитевых разрывов ДНК и остановкой клеточного цикла в точке G2/M с последующей гибелью клеток. В клинической части исследования у пациенток с повышенной экспрессией гена *XRCC1* наблюдались повышенный риск рецидива и снижение выживаемости [21]. Одним из наиболее изученных и важных с функциональной точки зрения является полиморфный маркер rs25487 гена *XRCC1*. Данный маркер проявляется в замене Т (тимин) на G (гуанин) в последовательности ДНК и модификации аминокислотного состава кодируемого белка в 399-й позиции: замене глутамина (Gln) на аргинин (Arg), что влияет на нормальную функцию белка XRCC1, изменяя эффективность репарации ДНК. Связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с эффективностью платиносодержащей ХТ была показана в работах на ряде видов рака [22–24].

Система репарации NER и изменения в ней, в частности однонуклеотидные полиморфизмы, также играют важную роль в ответе на цитотоксическую терапию [25]. В случае острого лимфобластного лейкоза у детей были выявлены различия в экспрессии генов системы NER между группами пациентов с ранним и поздним рецидивом [26]. Одним из ключевых генов системы NER является ген *ERCC5* (*XPG*). Продукт этого гена обладает эндонуклеазной активностью и участвует во внесении 3'-разреза в область повреждения при репарации путем NER [27]. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров гена *ERCC5* является rs17655, который выражается в замене G (гуанин) на C (цитозин), что приводит к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты (Asp) на гистидин (His) в C-концевой части белка. Это вызывает изменения функции белка и его взаимодействия с комплексом

белков NER, влияя тем самым на активность репарации ДНК [28].

Для данного гена было выявлено влияние полиморфных маркеров –763A>G и +25A>G, находящихся в промоторе гена и изменяющих уровень синтеза мРНК, на риск прогрессирования и общую выживаемость (ОВ) у больных с распространенным колоректальным раком, получавших платиносодержащую ХТ [29], а также связь полиморфизма rs2228959 со снижением ОВ больных [30].

В ответе на цитотоксическую терапию крайне важно функционирование системы контроля клеточного цикла, которая также влияет на запуск репаративных процессов в клетке. При попадании в клетку цитотоксических агентов, в частности препаратов платины, происходят активация этой системы и остановка клеточного цикла в сверхочных точках. Известно, что цисплатин вызывает повышение уровня ключевых для клеточного цикла белков p53, mdm2 и p21, которые отвечают за прохождение клетки сверхочных точек митоза, как G1–S, так и G2–M. При этом поврежденные клетки останавливаются в соответствующих фазах клеточного цикла для репарации ДНК или инициации апоптоза. В то же время показано, что в резистентных к цисплатину клетках рака яичников и рака легкого не происходят арест клеточного цикла и апоптоз [31, 32].

Для ТНРМЖ была выявлена значимая роль гена *TP53* и его обратной регуляции в ответе на ХТ препаратами платины в работе с использованием ингибитора белок-белковых взаимодействий Nutlin-3a, который блокирует присоединение белка mdm2 (обратного регулятора p53) к ключевым сигнальным молекулам p53 и p73α, что приводит к активации апоптоза [33].

Ген *TP53* кодирует p53 – важнейший белок этой системы. Установлено большое число полиморфных вариантов, из которых функционально наиболее значимым является rs1042522. Он характеризуется заменой С (цитозин) на G (гуанин) в 4-м экзоне гена *TP53*, что сопровождается аминокислотной заменой в 72-м кодоне белкового продукта. Две изоформы белка p53, содержащие в данном полиморфном маркере аминокислоты пролин (Pro) или аргинин (Arg), различаются по структурным, биохимическим и биологическим свойствам. Известно, что при носительстве аллеля Arg белок p53 способен более эффективно индуцировать апоптоз, тогда как в случае носительства аллеля Pro он более эффективен в инициации остановки клеточного цикла в фазе G1 и активации репарации ДНК [34, 35]. Было показано, что данный полиморфный маркер влияет на эффективность и токсичность ряда лекарственных веществ, в том числе препаратов платины [36, 37].

Важное звено в этой системе – белок p21, который кодируется геном *CDKN1A* и является одной из основ-

ных мишеней белка p53. p21 – основной белок, экспрессия которого повышается активированным p53 в ответ на повреждение ДНК [38]. При этом p21 ингибирует активность циклинзависимых киназ (CDK1 и CDK2), что приводит к аресту клеточного цикла в сверхочной точке.

Была выявлена ключевая роль гена *CDKN1A* в активации пути *CDKN1A/PTN/PTPRZ1* при действии ХТ и его критическая роль в химиорезистентности при ТНРМЖ [39].

Для пациентов с РМЖ более высокая экспрессия p21 связана с более агрессивным фенотипом заболевания, более низкой выживаемостью и худшим ответом на системную терапию [40]. В работе на различных культурах клеток была показана связь высокой экспрессии белка p21 с резистентностью к цисплатину [41, 42]. При этом в случае ингибирования экспрессии p21 любыми методами (использованием ингибитора, нокаутом гена или методом CRISPR/Cas для создания p21-дефицитных клеток) в эксперименте удавалось преодолеть платинорезистентность клеток [41, 43, 44]. Однако в ряде работ была выявлена связь снижения экспрессии белка p21 с прогрессией опухоли и негативным прогнозом [45, 46]. При более детальном исследовании данного феномена было показано, что как значительное увеличение, так и существенное снижение экспрессии белка p21 является маркером негативного прогноза, тогда как умеренные уровни p21 связаны с благоприятными исходами [47].

Полиморфный маркер rs1801270 гена *CDKN1A* характеризуется заменой С→А, которая приводит к замене аминокислоты серин (Ser) на аргинин (Arg) в 31-м кодоне белкового продукта. Минорный генотип А у пациентов с раком желудка связан с клиническим ответом на ХТ и гематологической токсичностью [48]. Также показано, что генотипы СА и АА гена *CDKN1A* встречались значительно реже у больных РМЖ с метастазами в лимфатические узлы и большим размером опухоли ($p = 0,041$ и $0,022$ соответственно) [40].

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) с безрецидивной выживаемостью (БРВ) и ОВ больных после платиносодержащей неоадьювантной ХТ при ТНРМЖ.

Материалы и методы

Были изучены образцы крови 67 пациенток с ТНРМЖ II–III стадии, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (табл. 1). Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования в лечебном учреждении. Все пациентки

получали платиносодержащую неoadъювантную ХТ (доцетаксел или паклитаксел в комбинации с карбоплатином/цисплатином). Образцы крови отбирались до проведения ХТ, после чего из них была выделена ДНК с использованием набора реагентов Diatom DNA Prep 400 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Полиморфные маркеры генов были исследованы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентными аллельспецифичными зондами на приборе CFX96 Touch Real-Time System (Bio-Rad, США). Последовательности и температура отжига ($T_{отж.}$) использованных в работе праймеров и зондов указаны в табл. 2. Данные о носительстве мутаций в генах *BRCA1/2* были получены из лечебных учреждений. Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США). Результаты определения маркера сопоставляли с БРВ и ОВ с использованием метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста. Различия при значениях $p < 0,05$ оценивались как значимые.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных, $n = 67$
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients, $n = 67$

Показатель Indicator	Значение Value
Возраст (лет), мин.–макс. Age (years old), min–max	22–77
Возраст (лет), медиана Age (years old), median	51
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
IIa	8 (11,94)
IIb	17 (25,37)
IIIa	6 (8,96)
IIIb	16 (23,88)
IIIc	20 (29,85)
Степень дифференцировки, n (%): Grade, n (%):	
2	29 (43,28)
3	31 (46,27)

Результаты

Медиана продолжительности наблюдения на момент анализа результатов составила 27,6 (6,4–66,9) мес. Была изучена связь полиморфных маркеров генов с БРВ и ОВ больных.

Маркер rs25487 гена *XRCC1*. Была выявлена тенденция к уменьшению медианы БРВ у носительниц аллеля Т маркера rs25487 гена *XRCC1* (19,9 мес) по сравнению с больными, у которых этот аллель отсутствовал (32,6 мес), $p = 0,077$ (рис. 1). При рассмотрении генотипов эта связь проявлялась более явно: при носительстве генотипа Т/Т медиана БРВ составляла 15,6 мес, для 2 других генотипов – 34,3 мес, $p = 0,013$ (рис. 2).

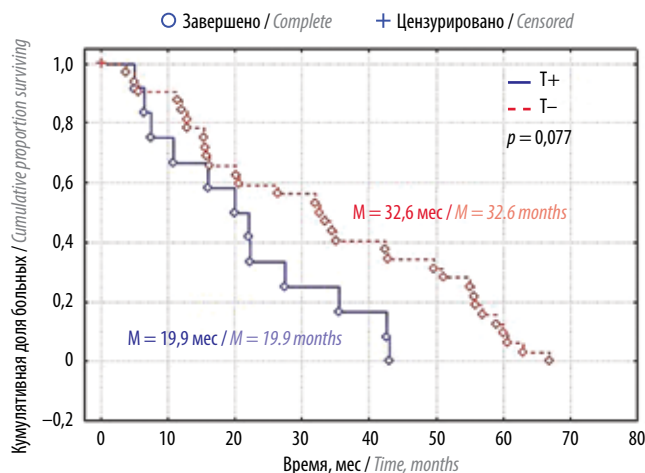


Рис. 1. Связь носительства аллеля Т полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 1. Association of the allele T of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

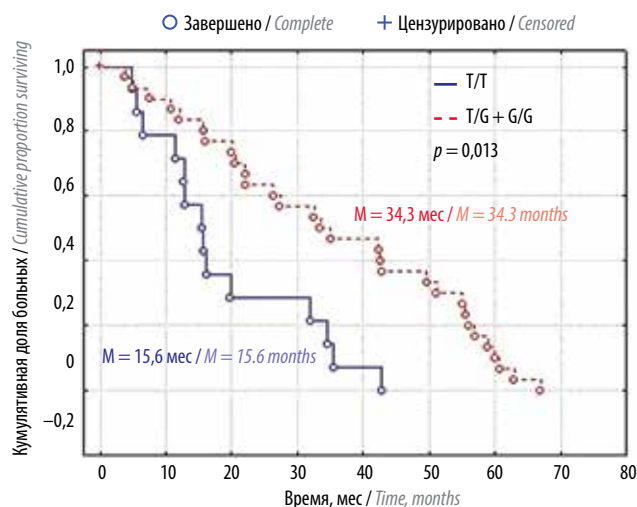


Рис. 2. Связь генотипов полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 2. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

Данные по носительству мутаций в генах *BRCA1/2* были доступны для 42 пациенток (у 13 мутации выявлены, у 29 – нет). При делении пациенток по *BRCA*-статусу выявлена тенденция к увеличению медианы БРВ при носительстве мутации в гене *BRCA1/2* (для носительниц мутации – 33,5 мес, при отсутствии мутации – 16,0 мес, $p = 0,085$ (рис. 3)), что соответствует данным литературы [11, 14]. Была выделена подгруппа больных с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*, при этом носительство генотипа Т/Т маркера rs25487 гена *XRCC1* у этих больных было связано с тенденцией к уменьшению медианы БРВ (15,7 мес), тогда как

Таблица 2. Условия анализа полиморфных маркеров
Table 2. Conditions for the analysis of polymorphic markers

Маркер Polymorphic marker	Праймеры и зонды Primers and probes	$T_{отж.}, ^\circ\text{C}$ /длина ампликона, п. н. $T_a, ^\circ\text{C}$ /amplicon length, bsp
Gln399Arg <i>XRCC1</i> rs25487	F: GCTCCTCTCAGTAGTCTG R: CTGGCATCTTCACTTCTG FAM: CCTTACCTCTGGGAGGGC VIC: CCTTACCTCCGGGAGGGC	65,7/283
Asp1104His <i>ERCC5</i> rs17655	F: AGAGGCATAACAAATACC R: TCGTCATCACTATCACTA FAM: CTTCAGTGAAGATGCTGAAAG VIC: CTTCAGTGAACATGCTGAAAG	60/290
Arg72Pro <i>TP53</i> rs1042522	F: GGTGTAGGAGCTGCTGGTG R: CTGGTAAGGACAAGGGTTGGG FAM: AGGGGCCACGGGGGGGAGCAG VIC: AGGGGCCACGCGGGGAGCAG	64/271
Ser31Arg <i>CDKN1A</i> rs1801270	F: CTGGAAGGAGTGAGAGAG R: GGTGACAAAGTCGAAGTTC FAM: AGCTGAGCCGCGGACTGT VIC: AGCTGAGACGCGACTGT	64/296

Примечание. F и R – праймеры, где F – прямой, R – обратный; FAM и VIC – ДНК-зонды, меченные соответствующими флуоресцентными красителями; $T_{отж.}$ – температура отжига.
Note. F and R – primers where the F – forward, R – reverse; FAM and VIC – DNA-probes marked with fluorescent dyes; T_a – annealing temperature.

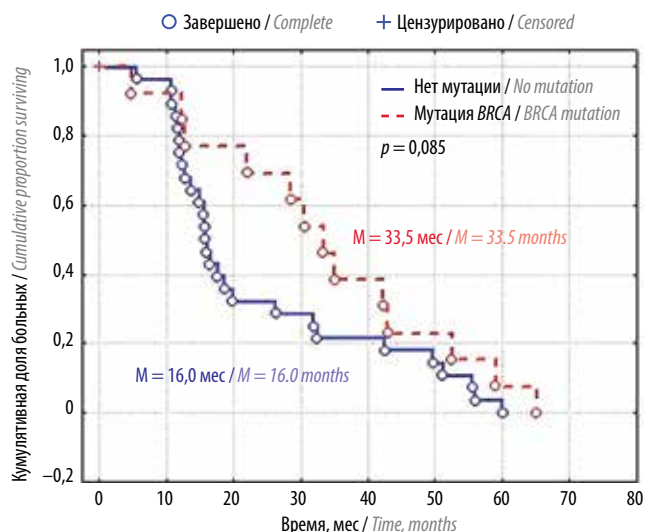


Рис. 3. Связь носительства мутации в генах *BRCA1/2* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы
Fig. 3. Association of mutation in genes *BRCA1/2* with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

носительство аллеля G – с увеличением этого показателя (32,6 мес), $p = 0,060$ (рис. 4). Для носительства аллеля T получены данные, сходные с общей группой ($p = 0,070$). Это согласуется с результатами, полученными в общей группе больных.

Мы рассмотрели возможные сочетания *BRCA*-статуса с аллелями полиморфного маркера гена *XRCC1*. Сочетание отсутствия мутаций как негативного фактора по результатам анализа БРВ и наличия предра-

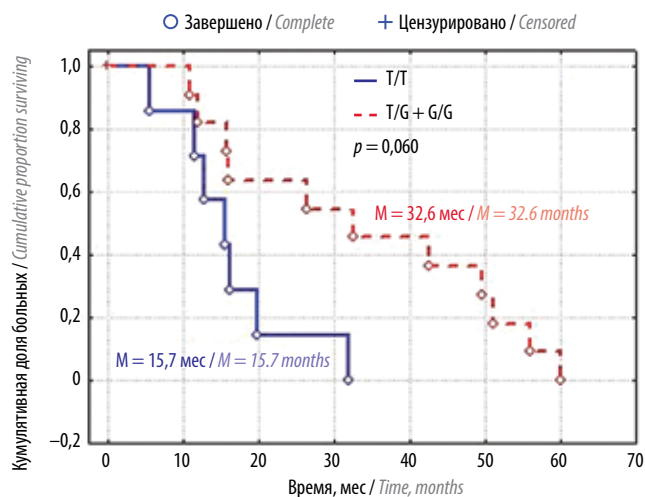


Рис. 4. Связь генотипов полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*

Fig. 4. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients without mutations in *BRCA1/2* genes

сполагающего аллеля T наблюдалось в малом количестве случаев (3 пациентки). Противоположное сочетание носительства мутаций генов *BRCA1/2* и аллеля C гена *XRCC1* наблюдалось у 7 больных. При этом медиана БРВ у больных с данным гаплотипом составила 35,1 мес, тогда как без сочетания – 16,1 мес, причем различия были значимы только до 40 мес наблюдения ($p = 0,021$).

При анализе ОВ носительство аллеля Т маркера rs25487 гена *XRCC1* было связано с уменьшением медианы ОВ, при этом для носительниц аллеля Т медиана ОВ составляла 24,3 мес, тогда как при отсутствии аллеля Т (генотип G/G) – 34,6 мес, $p = 0,041$ (рис. 5). Для генотипа Т/Т значимых различий получено не было, несмотря на уменьшение медианы БРВ до 15,7 мес по сравнению с 42,3 мес для 2 других генотипов, $p > 0,05$.

Выявлено отсутствие связи ОВ с носительством мутации в генах *BRCA1/2* ($p = 0,82$) (рис. 6).

Сочетанное носительство мутации в генах *BRCA1/2* и генотипа С/С маркера rs25487 гена *XRCC1* выявлено у 5 больных. При этом наблюдалось отсутствие собы-

тий (смертей) при медиане продолжительности наблюдения 35,1 мес по сравнению с медианой ОВ без данного сочетания 26,4 мес, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,23$).

Маркер rs17655 гена *ERCC5*. Для носителей аллеля С маркера rs17655 гена *ERCC5* были получены достоверные различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения ($p = 0,035$) (рис. 7). При этом медиана БРВ составляла 20,0 мес для носительниц минорного аллеля С и 35,2 мес при отсутствии этого аллеля. В подгруппе больных без мутаций в генах *BRCA1/2* провести анализ не представлялось возможным, так как в нее попало малое число носительниц минорного аллеля С.

При рассмотрении генотипов выявлены различия между больными с генотипом С/С ($M = 15,9$ мес) и 2 другими генотипами (33,6 мес), $p = 0,039$ (рис. 8).

Связи с ОВ для маркера rs17655 гена *ERCC5* выявлено не было.

Маркер rs1801270 гена *CDKN1A*. При рассмотрении маркера rs1801270 гена *CDKN1A* получены результаты, сходные с таковыми для предыдущего маркера: выявлены значимые различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения ($p = 0,046$) в зависимости от наличия или отсутствия аллеля А (рис. 9). При этом для носительниц аллеля А наблюдалось уменьшение медианы БРВ ($M = 16,6$ мес), тогда как при его отсутствии – увеличение ($M = 32,0$ мес). В случае подгруппы с отсутствием мутации в генах *BRCA1/2* провести анализ также, как и для предыдущего маркера, не удалось в связи с малым числом носительниц аллеля А, попавших в эту подгруппу. Анализ генотипов выявил тенденцию к уменьшению медианы БРВ у носительниц генотипов С/А и А/А (18,3 и 14,5 мес соответственно)

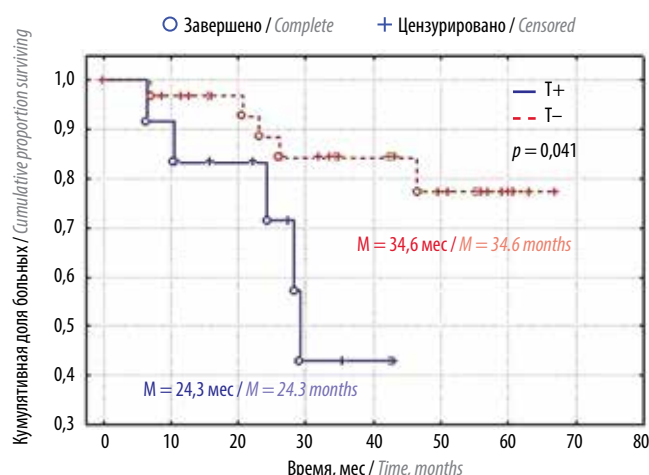


Рис. 5. Связь носительства аллеля Т полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 5. Association of the allele T of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

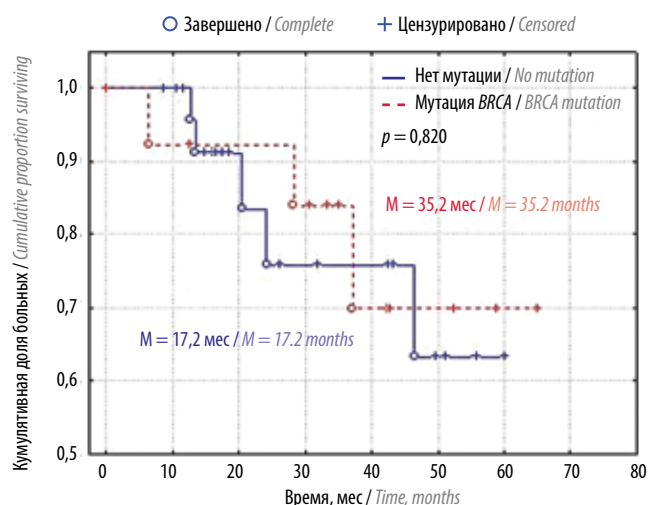


Рис. 6. Связь носительства мутации в генах *BRCA1/2* с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 6. Association of mutation in genes *BRCA1/2* gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

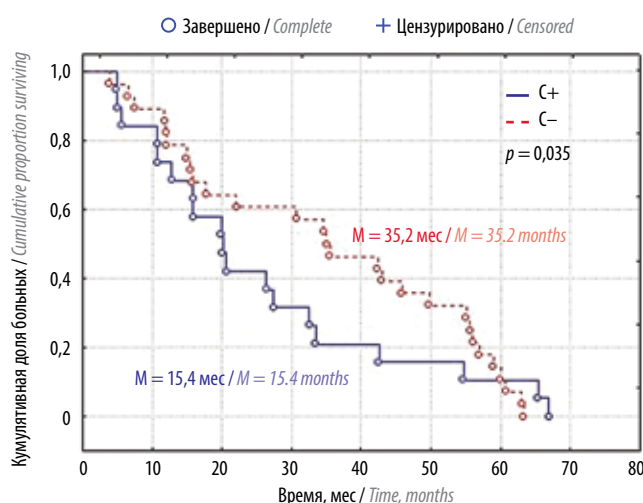


Рис. 7. Связь носительства аллеля С полиморфного маркера rs17655 гена *ERCC5* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 7. Association of the allele C of the polymorphic marker rs17655 of the *ERCC5* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

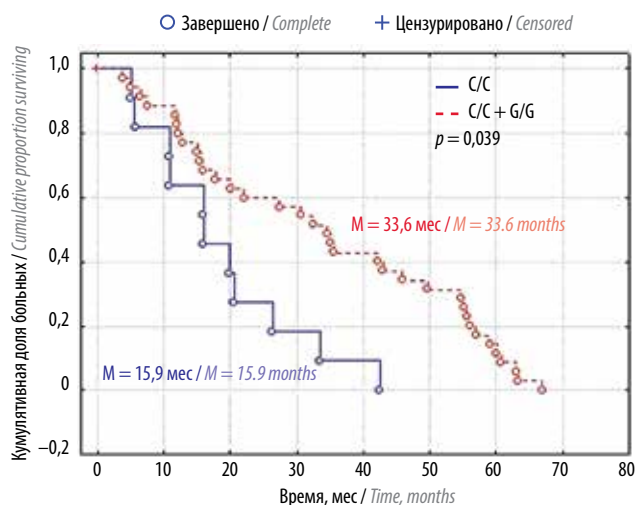


Рис. 8. Связь генотипов полиморфного маркера rs17655 гена ERCC5 с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 8. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs17655 of the ERCC5 gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

по сравнению с генотипом C/C (32,6 мес), однако не достигшую статистической значимости из-за небольшого числа больных с генотипом A/A (7 пациентов), $p > 0,05$.

Связи с ОВ для маркера rs1801270 гена CDKN1A выявлено не было.

Маркер rs1042522 гена TP53. В случае маркера rs1042522 гена TP53 носительство аллеля G наблюдалось у 5 больных. При этом медиана БРВ составляла 42,5 мес по сравнению с 21,4 мес для больных с отсутствием этого аллеля. Медиана ОВ для носительниц аллеля G не достигнута, медиана продолжительности наблюдения — 42,5 мес, тогда как для пациенток, у которых этот аллель отсутствовал (генотип C/C), медиана ОВ составила 28,3 мес (рис. 10). Различия в обоих случаях не были статистически значимы, вероятнее всего, из-за небольшого числа носительниц аллеля G ($p > 0,05$).

Обсуждение

В работе были исследованы полиморфные маркеры генов XRCC1 (rs25487), ERCC5 (rs17655), TP53 (rs1042522), CDKN1A1 (rs1801270) у больных ТНРМЖ и их связь с БРВ и ОВ.

XRCC1. В системе репарации ДНК ген XRCC1 занимает важное место, так как участвует не только в пути BER, но и в репарации путем негомологичного соединения концов [20]. В нашей работе выявлено снижение медианы БРВ при носительстве аллеля Т и, в особенности, генотипа Т/Т вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA1/2. Для данного полиморфного маркера была выявлена связь с худшим прогнозом и высоким уровнем платинорезистентности

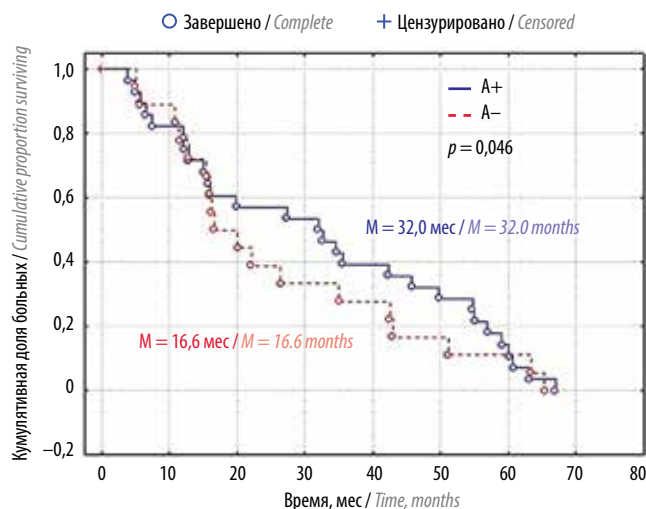


Рис. 9. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера rs1801270 гена CDKN1A с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 9. Association of the allele A of the polymorphic marker rs1801270 of the CDKN1A gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

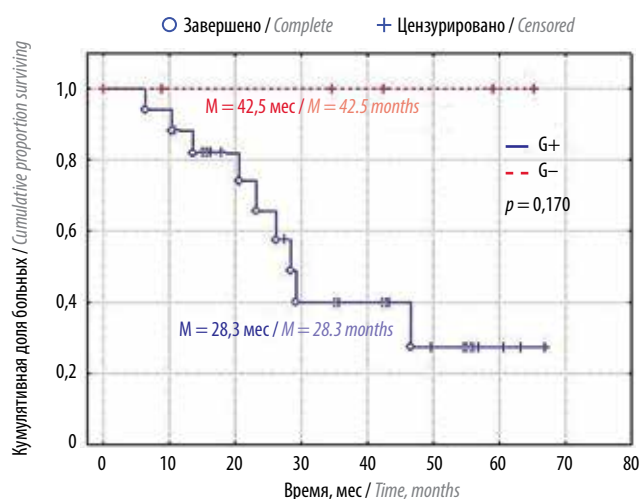


Рис. 10. Связь носительства аллеля G полиморфного маркера rs1042522 гена TP53 с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 10. Association of the allele G of the polymorphic marker rs1042522 of the TP53 gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

при раке яичников [48]. Результаты, полученные нами в исследовании БРВ, согласуются с результатами работы по изучению связи этого же маркера гена XRCC1 с эффективностью платиносодержащей ХТ при раке яичников, в которой было выявлено уменьшение времени без прогрессирования при носительстве аллеля Т ($p = 0,025$) [49].

Были получены данные о том, что поддержание целостности и выживаемость клеток, дефицитных по гену XRCC1, в большой степени зависят от путей репарации двунитевых разрывов. При использовании ингибиторов ATM и DNA-РКс, которые отвечают

за репарацию двунитевых разрывов ДНК, в дефицитных по *XRCC1* клетках рака молочной железы была выявлена индукция синтетической летальности за счет накопления двунитевых разрывов ДНК, которые приводили к аресту клеточного цикла в G2-M-фазе и инициации апоптоза [20, 50]. С этим может быть связана обнаруженная в работе связь полиморфного маркера гена *XRCC1* с ОБ больных ТНРМЖ. В целом полученные данные позволяют сделать вывод о важной роли изученного маркера гена *XRCC1* в ответе на платиносодержащую ХТ.

ERCC5. Ген *ERCC5* кодирует один из ключевых ферментов системы репарации ДНК путем NER. Полиморфный маркер rs17655 находится на С-конце белка, который взаимодействует с фактором транскрипции TFIIH при сборке белкового комплекса репарации [27, 51]. Замена аминокислоты в этой позиции белка влияет на эффективность сборки комплекса с TFIIH и, следовательно, всей системы NER. Нами выявлено уменьшение медианы БРВ при носительстве минорного аллеля С у больных ТНРМЖ. Наиболее значимо данная связь проявляется для генотипа С/С. В работе E. Caiola и соавт. для рака яичников выявлена подобная зависимость: у носительниц генотипа С/С этого же полиморфного маркера наблюдалось снижение времени до прогрессирования заболевания в европейской популяции [52]. Также было показано, что снижение экспрессии гена *XPG* у больных раком яичников связано с лучшим клиническим ответом на цисплатин [53].

TP53. Известно, что у аллеля Pro сниженная способность к инициации апоптоза [34, 35], тогда как в ряде работ показано, что резистентность клеток опухоли к препаратам платины связана со снижением или отсутствием индукции апоптоза [32, 41, 43]. В нашей работе выявлено отсутствие событий (смертей) при рассмотрении ОБ для пациенток, имеющих аллель G или Arg. В связи с тем, что данный аллель достаточно редок, среди исследованной нами выборки было выявлено 5 пациенток с таким генотипом. При этом у носитель-

ниц генотипа С/С, или Pro/Pro, наблюдается тенденция к снижению ОБ. Вероятно, это связано со сниженной способностью гомозиготы Pro/Pro индуцировать апоптоз, что крайне важно при формировании резистентности к платиносодержащим препаратам. Полученные данные согласуются с работой V. Galic и соавт., в которой показано снижение ОБ больных раком яичников для носителей генотипа Pro/Pro [54].

CDKN1A. В нашем исследовании носительство аллеля А полиморфного маркера rs1801270 гена *CDKN1A* было связано с уменьшением БРВ в период от 15 до 60 мес наблюдения. Данный маркер гена *CDKN1A* характеризуется значимо сниженной экспрессией белкового продукта гена при носительстве минорного аллеля А (замена аминокислоты на Arg) [55]. При этом показано, что резистентность к препаратам платины может быть связана не только с повышенной экспрессией белка p21 [40–42], но и со снижением его экспрессии [45, 46], в чем проявляется двойственность свойств этого белка, демонстрирующего одновременно качества гена – супрессора опухоли и онкогена [47]. Таким образом, носительство минорного аллеля А, вызывая понижение экспрессии белка p21, оказывает влияние на формирование резистентности опухолевых клеток к действию платиносодержащей ХТ.

Выводы

Выявлена связь изученных полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) и *CDKN1A* (rs1801270) с БРВ у пациенток с ТНРМЖ. Обнаружена связь с ОБ для полиморфного маркера гена *XRCC1* (rs25487), а также тенденция к связи с ОБ для носительниц минорной гомозиготы С/С маркера гена *TP53* (rs1042522), представляющаяся перспективной для последующего изучения. Эти данные могут позволить при дальнейшей валидации индивидуализировать лечение данной категории больных, оптимизировать режимы неoadъювантной ХТ и избежать нежелательной токсичности лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П. и др. Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). Злокачественные опухоли 2021;11(4):5–13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13 Morozov D.A., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. et al. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2021;11(4):5–13. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13
3. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациенток старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Современная онкология 2019;21(3):46–51. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477

- Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2019;21(3):46–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477
4. Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Иммуноterapia в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом — первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции. *Современная онкология* 2019;21(3):33–7. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
Grechukhina K.S., Zhukova L.G. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer — the first “target” therapy for the “target” patients’ population. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2019;21(3):33–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
 5. Жукова Л.Г., Хаткова Е.И., Ганьшина И.П. и др. Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет* 2020;20:22–30. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
Zhukova L.G., Khatkova E.I., Ganshina I.P. et al. Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2020;20:22–30. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
 6. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlATax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):25–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlATax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):25–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
 7. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16.
Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2017;19(1):9–16. (In Russ.)
 8. Колядина И.В. 10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021;17(3):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68
Kolyadina I.V. 10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68
 9. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М.: Практическая медицина, 2014. 336 с.
Korman D.B. Targets and mechanisms of action of antitumor drugs. Moscow: *Practicheskaya meditsina*, 2014. 336 p. (In Russ.)
 10. Toss A., Molinaro E., Venturelli M. et al. *BRCA* detection rate in an Italian cohort of luminal early-onset and triple-negative breast cancer patients without family history: when biology overcomes genealogy. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1252. DOI: 10.3390/cancers12051252
 11. Wunderle M., Gass P., Häberle L. et al. *BRCA* mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:85–94. DOI: 10.1007/s10549-018-4797-8
 12. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
 13. Sharma P., Stecklein Sh.R., Kimler B.F. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin/docetaxel chemotherapy in sporadic and *BRCA*-associated triple-negative breast cancer (TNBC). *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32(15):1022. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1022
 14. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1378–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007
 15. Kudo K., Gavin E., Das S. et al. 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;31:4718–24. DOI: 10.1038/onc.2011.610
 16. Wright G., Sonavane M., Gassman N.R. Activated STAT3 is a novel regulator of the XRCC1 promoter and selectively increases XRCC1 protein levels in triple negative breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5475. DOI: 10.3390/ijms22115475
 17. Lee K.J., Piatt C.G., Andrews J.F. et al. Defective base excision repair in the response to DNA damaging agents in triple negative breast cancer. *PLoS One* 2019;10(14):e0223725. DOI: 10.1371/journal.pone.0223725
 18. Tarek M.A., Fatah A., Arora A. et al. DNA repair prognostic index modelling reveals an essential role for base excision repair in influencing clinical outcomes in ER negative and triple negative breast. *Oncotarget* 2015;26(6):21964–78. DOI: 10.18632/oncotarget.4157
 19. Yang Y., Li X., Hao L. et al. The diagnostic value of DNA repair gene in breast cancer metastasis. *Sci Rep* 2020;10(1):19626. DOI: 10.1038/s41598-020-76577-2
 20. Gee M.E., Faraahi Z., McCormick A. et al. DNA damage repair in ovarian cancer: unlocking the heterogeneity. *J Ovarian Res* 2018;11:50. DOI: 10.1186/s13048-018-0424-x
 21. Abdel-Fatah T., Sultana R., Abbotts R. et al. Clinicopathological and functional significance of XRCC1 expression in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2012;132:2778–86. DOI: 10.1002/ijc.27980
 22. Francia R.D., Lucia L.D., Paolo M.D. et al. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the fluoropyrimidine/oxaliplatin based therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;22(19):4443–5.
 23. Bushra M.U., Rivu S.F., Sifat A.E. et al. Genetic polymorphisms of *GSTP1*, *XRCC1*, *XPC* and *ERCC1*: prediction of clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients of Bangladesh. *Mol Biol Rep* 2020;47(9):7073–82. DOI: 10.1007/s11033-020-05771-2
 24. Zhang N., Ouyang Y., Chang J. et al. Pharmacogenetic association between *XRCC1* polymorphisms and response to platinum-based chemotherapy in Asian patients with NSCLC: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2020;22:3520764. DOI: 10.1155/2020/3520764
 25. Pasqui A., Boddi A., Campanacci D. A. et al. Alteration of the nucleotide excision repair (NER) pathway in soft tissue sarcoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8360. DOI: 10.3390/ijms23158360
 26. Ibrahim O.M., As Sobeai H.M., Grant S.G. et al. Nucleotide excision repair is a predictor of early relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *BMC Med Genomics* 2018;11(1):95. DOI: 10.1186/s12920-018-0422-2
 27. Fagbemi A.F., Orelli B., Scharer O.D. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst)* 2011;10(7):722–9. DOI: 10.1016/j.dnarep.2011.04.022
 28. Wakasugi M., Sancar A. Order of assembly of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem* 1999;274:18759–68. DOI: 10.1074/jbc.274.26.18759
 29. Chen J., Luo X., Xie G. et al. Functional analysis of SNPs in the *ERCC5* promoter in advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. *Medicine* 2016;95(19):e3652. DOI: 10.1097/MD.0000000000003652

30. Li Y.K., Xu Q., Sun L.P. et al. Nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms are associated with risk and prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2020;26(3):307–23. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.307
31. Sørensen B.H., Nielsen D., Thorsteinsdottir U.A. et al. Downregulation of LRR8A protects human ovarian and alveolar carcinoma cells against cisplatin-induced expression of p53, MDM2, p21Waf1/Cip1, and Caspase-9/-3 activation. *Am J Physiol* 2016;310(11):C857–73. DOI: 10.1152/ajpcell.00256.2015
32. Sarin N., Engel F., Kalayda G.V. et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PloS One* 2017;12(7):e0181081. DOI: 10.1371/journal.pone.0181081
33. Tonsing-Carter E., Bailey B.J., Saadatzaheh M.R. et al. Potentiation of carboplatin-mediated DNA damage by the Mdm2 modulator Nutlin-3a in a humanized orthotopic breast-to-lung metastatic model. *Mol Cancer Ther* 2015;14(12):285028–63. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0237
34. Basu S., Murphy M.E. Genetic modifiers of the p53 pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(4):a026302. DOI: 10.1101/cshperspect.a026302
35. Schulz E., Kashofer K., Heitzer E. et al. Preexisting *TP53* mutation in therapy-related acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015;94(3):527–9. DOI: 10.1007/s00277-014-2191-0
36. Vivenza D., Monteverde M., Lattanzio L. et al. Correlation of *TP53* and *MDM2* genotypes and clinical outcome in platinum-treated head and neck cancer patients with more than 10 years' follow-up. *Int J Biol Markers* 2016;31(2):e183–92. DOI: 10.5301/ijbm.5000192
37. Akhter N., Dar S.A., Haque S. et al. Crosstalk of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (*CDKN1A*) gene polymorphism with p53 and *CCND1* polymorphism in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(12):4258–73. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26131
38. Garte A.L., Radhakrishnan S.K. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Res* 2005;65(10):3980–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3995
39. Huang P., Ouyang D.J., Chang S. et al. Chemotherapy-driven increases in the *CDKN1A*/*PTN*/*PTPRZ1* axis promote chemoresistance by activating the NF-kappaB pathway in breast cancer cells. *Cell Commun Signal* 2018;16(1):92. DOI: 10.1186/s12964-018-0304-4
40. Korobeinikova E., Ugenskiene R., Insodaite R. et al. The role of functional polymorphisms in oxidative stress-related genes on early-stage breast cancer survival. *Int J Biol Markers* 2021;36(2):14–21. DOI: 10.1177/17246008211011177
41. Zamagni A., Pasini A., Pirini F. et al. *CDKN1A* upregulation and cisplatin-pemetrexed resistance in non-small cell lung cancer cells. *Int J Oncol* 2020;56(6):1574–84. DOI: 10.3892/ijo.2020.5024
42. Koster R., di Pietro A., Timmer-Bosscha H. et al. Cytoplasmic p21 expression levels determine cisplatin resistance in human testicular cancer. *J Clin Invest* 2010;120(10):3594–605. DOI: 10.1172/JCI141939
43. Sorteberg A.L., Halipi V., Wickström M. et al. The cyclin dependent kinase inhibitor p21^{Cip1/Waf1} is a therapeutic target in high-risk neuroblastoma. *Front Oncol* 2022;12:906194. DOI: 10.3389/fonc.2022.906194
44. Sikder R.K., Ellithi M., Uzzo R.N. et al. Differential effects of clinically relevant N- versus C-terminal truncating *CDKN1A* mutations on cisplatin sensitivity in bladder cancer. *Mol Cancer Res* 2021;19(3):403–13. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1200
45. Sarin N., Engel F., Kalayda G.V. et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PloS One* 2017;12(7):e0181081. DOI: 10.1371/journal.pone.0181081
46. Li G., Liu Z., Sturgis E.M. et al. Genetic polymorphisms of p21 are associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* 2005;26(9):1596–602. DOI: 10.1093/carcin/bgi105
47. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21Waf1/Cip1/Sdi1: association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett* 2002;179(1):1–14. DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00847-3
48. Miao J., Zhang X., Tang Q.L. et al. Prediction value of *XRCC1* gene polymorphisms on the survival of ovarian cancer treated by adjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5007–10. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.5007
49. Заварыкина Т.М., Хохлова С.В., Тюляндина А.С. и др. Связь молекулярно-генетических маркеров генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла с ответом на платиносодержащую химиотерапию при раке яичника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2021;171(6):745–50. DOI: 10.1007/s10517-021-05310-4
50. Zavarikina T.M., Khokhlova S.V., Tyulandina A.S. et al. Association between molecular genetic markers of DNA repair and cell cycle control genes and response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2021;171(6):745–50. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-021-05310-4
51. Sultana R., Abdel-Fatah T., Abbotts R. et al. Targeting *XRCC1* deficiency in breast cancer for personalized therapy. *Cancer Res* 2012;73(5):1621–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2929
52. Ito S., Kuraoka I., Chymkowitch P. et al. XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. *Mol Cell* 2007;26:231–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.03.013
53. Caiola E., Porcu L., Fruscio R. et al. DNA-damage response gene polymorphisms and therapeutic outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics J* 2013;13:159–72. DOI: 10.1038/tpj.2011.50
54. Walsh C.S., Ogawa S., Karahashi H. et al. *ERCC5* is a novel biomarker of ovarian cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26:2952–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5806
55. Galic V., Willner J., Wollan M. et al. Common polymorphisms in *TP53* and *MDM2* and the relationship to *TP53* mutations and clinical outcomes in women with ovarian and peritoneal carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(3):239–47. DOI: 10.1002/gcc.20407
56. Su L., Sai Y., Fan R. et al. *P53* (codon 72) and *P21* (codon 31) polymorphisms alter *in vivo* mRNA expression of p21. *Lung Cancer* 2003;40(3):259–66. DOI: 10.1016/s0169-5002(03)00081-3

Вклад авторов

Т.М. Заварыкина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 П.К. Ломскова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 М.А. Капралова, Д.С. Ходырев, О.О. Гордеева, И.П. Ганьшина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 С.В. Хохлова, И.В. Колядина: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.M. Zavarykina: developing the research design, analysis of the obtained data, review of publications on the theme of the article, writing the article;
 P.K. Lomskova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the theme of the article, writing the article;
 M.A. Kapralova, D.S. Khodyrev, O.O. Gordееva, I.P. Ganshina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 S.V. Khokhlova, I.V. Kolyadina: developing the research design, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.М. Заварыкина / T.M. Zavarykina: <https://orcid.org/0000-0002-5993-6351>

П.К. Ломскова / P.K. Lomskova: <https://orcid.org/0000-0002-6659-1320>

М.А. Капралова / M.A. Kapralova: <https://orcid.org/0000-0003-3010-3994>

О.О. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

И.П. Ганьшина / I.P. Ganshina: <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>

Д.С. Ходырев / D.S. Khodyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6518-8305>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.I. Kulakov Research National Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.