

DOI: 10.26693/jmbs04.06.125
 УДК 616.441 – 006.6: 575.113.2

Геник–Березовська С. О.¹, Клименко С. В.²

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕПАРАЦІЇ ДНК *XRCC1* ТА *XPD* У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

¹Державна установа “Інститут спадкової патології НАМНУ”, Львів, Україна

²ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини
 Національної академії медичних наук України”, Київ, Україна

berezovska.s@gmail.com

Метою роботи було вивчити особливості алельного поліморфізму генів *XRCC1* та *XPD* у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Для проведення молекулярно–генетичних досліджень було відібрано 102 хворих на рак щитоподібної залози, з яких у 38–ми був наявний вплив іонізуючого випромінювання в анамнезі (I група) та 64 хворих на спонтанний рак щитоподібної залози (II група). Серед 38–ми хворих із наявним впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі – IA група – 10 хворих, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідатори, УЛНА); IB група – 28 хворих, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами.

При порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена *XPD* Gln751Gln, які зазнали дії іонізуючої радіації (I група), виявлено статистично значуще підвищення ризику раку щитоподібної залози: OR =3.66, $p = 0.02$ (CI 95% 1.20–14.65). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гена *XPD* Lys751Gln з ризиком розвитку раку щитоподібної залози після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного раку щитоподібної залози не виявлено. При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму гена *XRCC1* у радіаційно–опромінених осіб без онкопатології, ризик розвитку раку щитоподібної залози у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена *XRCC1*Gln399Gln в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (I група) в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR =4,17, $p = 0,001$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гена *XRCC1*Arg399Gln з ризиком розвитку раку щитоподібної залози після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного раку щитоподібної залози не виявлено.

Носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1* Gln399Gln та *XPD* Gln751Gln в дослідженій групі української популяції є фактором ризику розвитку раку щитоподібної залози за умов дії іонізуючого випромінювання і може бути підставою для формування групи ризику схильності до розвитку радіаційно–асоційованої онкологічної патології щитоподібної залози.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, іонізуюча радіація, поліморфізм генів репарації ДНК *XRCC1*, *XPD*, рак щитоподібної залози, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково–дослідної роботи «Дослідження значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPD* у дестабілізації геному соматичних клітин в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і захворіли на рак щитоподібної залози», № держ. реєстрації 0111U000756.

Вступ. Протягом останніх десятиріч з'явилося багато повідомлень про збільшення кількості хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) серед тих, хто зазнав радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [1–4]. В зв'язку з цим, вельми актуальним на сьогодні залишається питання прогнозу здоров'я населення, що зазнало дії іонізуючого випромінювання (ІВ), та потребують дослідження особливості тиреоїдного канцерогенезу. Аналіз ретроспективних та аналітичних епідеміологічних досліджень вказує на існування радіогенного РЩЗ [1, 5–7]. Проте, якщо зв'язок між аварією на Чорнобильській АЕС та виникненням РЩЗ у дітей є безсумнівним, то асоціація з виникненням цієї патології у дорослих залишається суперечливою. Враховуючи, що щитоподібна залоза дорослих менш чутлива до дії радіації, ніж у дітей,

а також те, що латентний період розвитку радіогенного РЩЗ може складати від 5 до 35–40 років, необхідно подальше спостереження за контингентами постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. На сьогодні залишається актуальним питання щодо закономірностей та взаємозв'язку канцерогенних факторів і дестабілізації геному на молекулярному та хромосомному рівнях. При різних формах РЩЗ можливий різний рівень дестабілізації геному лімфоцитів периферичної крові. Особливе місце займають гени репарації ДНК, продукти яких обумовлюють відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в результаті зовнішніх впливів, зокрема дії ІВ, канцерогенів, ксенобіотиків та інших факторів, а також внутрішніх подій, таких як помилки реплікації, та видалення шляхом апоптозу клітин, генетичний апарат яких не може бути відновлений [8]. Серед генів, що кодують білки ексцизійної репарації основ, привертають увагу дослідників гени *XRCC1* та *XPB*.

Поліморфізми генів репарації ДНК обумовлюють значні відмінності в ефективності репарації вже сформованих пошкоджень ДНК. Встановлено, що зміни у функціонуванні специфічних білків, які приймають участь в репаративних системах, потенційно здатні призводити до мутагенезу [9]. Захворюваність на рак щитоподібної залози віддзеркалює наслідки Чорнобильського радіаційного опромінення за рахунок радіоактивного йоду. В Україні найбільша реалізація стохастичних ефектів у цьому органі відзначається в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр., та в групах евакуйованих із радіаційно забруднених районів.

Визначення особливостей поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації і захворіли на рак щитоподібної залози, має важливе значення для розкриття механізмів виникнення онкологічної патології в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації, та запровадження заходів її запобігання.

Метою роботи було вивчити особливості алельного поліморфізму генів *XRCC1* та *XPB* у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріал та методи дослідження. Визначення поліморфізмів генів білків репарації ДНК проведено у 102 хворих на РЩЗ: 26 чоловіків (25 %) і 76 жінок (75 %) у віці від 14 до 78 років на момент діагнозу (середній вік $46,5 \pm 14,8$ роки, медіана 49 років). Діагноз РЩЗ встановлювали у відділеннях ендокринології, хірургії радіоіндукованої патології Національного Наукового центру радіаційної медицини. Стадію захворювання представляли за TNM класифікацією, враховували форми РЩЗ – медулярну, фолікулярну та папілярну.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Вплив ІВ в анамнезі захворювання був наявний у 38 хворих (13 чоловік і 7 жінок), які належали до І групи. Серед них – ІА група – 10 хворих, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідатори, УЛНА) – 5 чоловіків (50 %) та 5 жінок (50 %) у віці від 46 до 64 років, середній вік – $58 \pm 6,4$ роки, медіана – 60 років; ІВ група – 28 хворих, евакуйовані та мешканці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 7 чоловіків (24%) та 21 жінок (76 %) у віці від 22 до 67 років, середній вік – $42,4 \pm 15,1$ роки, медіана – 41 рік.

ІІ група – складалася із хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі – 64 особи, 14 чоловіків (22 %) та 50 жінок (78 %) у віці від 14 до 78 років, середній вік – $46,8 \pm 14,7$ років, медіана – 49,5 років.

Контрольна група складалася із 51 практично здорової особи без онкопатології. Середній вік даної групи дорівнював $50,5 \pm 7,1$ років (від 25 до 75 років).

Проводилось визначення дозового навантаження в групах хворих із радіаційним навантаженням в анамнезі. Середня доза зовнішнього опромінення в групі ліквідаторів складала $45,5 \pm 3,92$ мЗв. Середня доза зовнішнього опромінення в групі евакуйованих складала $7,2 \pm 0,4$ мЗв.

При аналізі поліморфізму генів ми об'єднували ІА і ІВ групи в групу хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації, Білорусі та Польщі [8, 10,11]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XRCC1* – дані літератури щодо жителів умовно чистих та радіаційно-забруднених територій Російської Федерації та Білорусі без онкопатології (радіаційно-експонованих осіб – 65 чоловіків і 133 жінки, середній вік 22,2 роки та без впливу ІВ в анамнезі – 180 чоловіків і 218 жінок, середній вік 45 років)[10]. При оцінці ризиків щодо поліморфізму *XPB* – дані літератури щодо опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (103 чоловіки і 45 жінок, середній вік 51,64 роки) [8] та осіб польської

популяції без онкопатології (36 чоловіків і 64 жінки, медіана віку 65 років) [11]. Також порівнювали отримані дані щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ та розраховували відмінності частот алелей і ризик виникнення онкопатології із контрольною групою української популяції (51 особа).

Геномна ДНК екстрагувалась із мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК Neoprep DNA Magnet (Neogene, Україна) згідно інструкції виробника. Для визначення поліморфізму гена *XRCC1* Arg399Gln використовували праймери: прямий (5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3') і зворотний (5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'). Для визначення поліморфізму гена *XPB* Lys751Gln використовували таку послідовність праймерів: прямий (5'-TCAAACATCCTGTCCCTACT-3') і зворотний (5'-CTGCGATTAAGGCTGTGGA-3'). ПЛР здійснювали в кінцевому об'ємі 20 мкл, який містив приблизно 20 нг досліджуваного ДНК, 10,0 пмоль кожного із праймерів, з використанням буфера, наданого виробником. Для ампліфікації використовували набір реагентів для ПЛР ампліфікації ДНК GenPak®PCR Core (Neogene, Україна), згідно інструкції виробника.

Визначення частоти поліморфних алелей та відповідності розподілу генотипів оцінювалось за рівняння Харді-Вайнберга. Відмінності між частотами алелей в різних групах та в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію χ^2 з поправкою Йетса на безперервність варіації та точного двостороннього критерію Фішера. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програм Statistica Base "Basic Statistical Analysis Methods".

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх 102 хворих із РЩЗ було проведено молекулярно-генетичний аналіз із визначенням поліморфізмів генів білків репарації ДНК *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln. Визначено частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,49 та 0,57 відповідно) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,39 та 0,37 відповідно).

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Lys751Gln гена *XPB* в

осіб досліджуваних груп представлено в таблиці 1. В загальній групі всіх обстежених хворих на РЩЗ розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

В групі обстежених хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі (I група), розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді-Вайнберга. Така відповідність спостерігалась як для хворих на РЩЗ, які входили до групи ІА, так і для хворих групи ІВ (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), незважаючи на малу чисельність зазначених груп (9,8 % та 27,4 % від загальної кількості обстежених відповідно). Навпаки, у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (II група), яка за чисельністю складала 62,8% обстежених розподіл генотипів достовірно не відповідав рівнянню Харді-Вайнберга (табл. 1). Слід зазначити, що отримані значення $\chi^2 = 3,91$ знаходяться на межі критичного значення $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$, тому виявлена невідповідність може мати випадковий характер. Основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів в дослідженій групі.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln751Gln гена *XPB* (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ (I група), була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ, без впливу ІВ в анамнезі (II група) – 26,31 % та 9,38 % відповідно, $\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$. Частота носіїв – Gln751Gln серед хворих групи ІА була надзвичайно високою – 60 %, але через малу чисельність вибірки до інтерпретації отриманих результатів слід відноситись з

Таблиця 1 – Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена *XPB*, частота варіантного алеля гена *XPB* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Групи	<i>XPB</i> генотип, n, %				χ^2 , p
	Lys751 Lys	Lys751 Gln	Gln751 Gln	Валель (751Gln)	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102	31 (30.39)	55 (53.92)	16 (15.69)	0.43	1.07, p= 0.30
I, n=38	11 (28.95)	17 (44.74)	10 (26.31)	0.49	0.42, p= 0.52
ІА, n=10	1 (10)	3 (30.0)	6 (60.0)	0.75	0.40, p= 0.53
ІВ, n=28	10 (35.71)	14 (50.0)	4 (14.29)	0.39	0.06, p= 0.80
II, n=64	20 (31.24)	38 (59.38)	6 (9.38)	0.39	3.91, p= 0.05
Контрольна група, n=51	22 (43.14)	25 (49.02)	4 (7.84)	0.32	0.73, p= 0.39

обережністю. Частота цього генотипу в ІВ групі (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), хоча і була більшою, ніж у хворих ІІ групи (14,29% та 9,38% відповідно), проте, достовірно не відрізнялась ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,74$). Причому, частоти поліморфного алелю в цих групах були однакові ($V = 0,39$). Частота гомозиготних носіїв алелю Lys751Lys та гетерозигот Lys751Gln в усіх досліджених групах між собою достовірно не відрізнялась. Співвідношення шансів розраховувалося згідно різних моделей успадкування (табл. 2).

Оскільки контрольна група в цьому дослідженні складалася із невеликої кількості осіб, ми провели порівняння частот алелей і розподілу генотипів в контрольній групі цього дослідження з результатами, отриманими іншими авторами для більш численних груп контролю. Не виявлено статистично достовірної різниці досліджуваних параметрів між нашою контрольною групою та літературними даними щодо контрольних груп, незважаючи на різницю у кількості обстежених осіб. Порівняння контрольної групи, сформованої в цьому дослідженні та групи опроміненних здорових працівників Сибірського хімічного комбінату (Російська Федерація) [8] не виявило статистично достовірної різниці між ними ($\chi^2 = 3,17$, $p = 0,07$). Також різниця у розподілі XPD алелей між групою осіб без онкопатології (Польща) [11] та контрольною групою України в цьому дослідженні була недостовірною ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,12$).

В багатьох роботах вказується, що носійство поліморфних алелей гена XPD збільшує ризик розвитку раку молочної залози [12], раку гортані [13], раку легень [14], раку простати [15], колоректального раку [16]. За результатами декількох досліджень показано асоціацію поліморфізмів гена XPD з ризиком розвитку раку молочної залози саме в умовах дії ІВ, а не в популяції в цілому [17–19]. В іншій роботі не виявлено достовірних асоціацій поліморфізму генів XPD та XRCC1 з ризиком виникнення ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак легень, шкіри, нирки, печінки, сечового міхура) в умовах низькоінтенсивного радіаційного впливу [8]. В дослідженні S.N. Silva та співавторів встановлено, що у носіїв одночасно двох рецесив-

Таблиця 2 – Зв'язок поліморфізму Lys751Gln XPD гена з ризиком розвитку раку щитоподібної залози

Групи	Мультиплікативна модель	Аддитивна модель	Домінантна модель
	OR, 95% CI, p– value		
Всі хворі на РЩЗ (n=102) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,64 [0,39–1,06]	Lys751/Lys751 0,58 [0,29–1,15]	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,46 [0,14–1,45]
	Алель Gln751 1,55 [0,94–2,56] p = 0,08	Lys751/ Gln751 1,22 [0,62–2,39] Gln751/ Gln751 2,19 [0,69–6,92] p = 0,07	Gln751/ Gln751 2,19 [0,69–6,92] p = 0,17
Група І (n=38) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,50 (0,27–0,93)	Lys751/Lys751 0,54 (0,22–1,31)	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,24 (0,07–0,83)
	Алель Gln751 1,98 (1,08–3,66) p = 0,03	Lys751/ Gln751 0,84 (0,36–1,96) Gln751/ Gln751 4,20 (1,20–14,65) p = 0,03	Gln751/ Gln751 3,66 (1,20–14,65) p = 0,02
Група ІІ (n=64) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Lys751 0,75 (0,43–1,29)	Lys751/Lys751 0,60 (0,28–1,29)	Lys751/Lys751 + Lys751/ Gln751 0,82 (0,22–3,09)
	Алель Gln751 1,35 (0,78–2,31) p = 0,29	Lys751/ Gln751 1,52 (0,72–3,19) Gln751/ Gln751 1,22 (0,32–4,56) p = 0,24	Gln751/ Gln751 1,06 (0,32–4,56) p = 0,77

них варіантів гена XPD, а саме Asn312Asn та Gln751Gln, спостерігається статистично достовірне підвищення частоти папілярної форми раку щитоподібної залози, що можна пояснити взаємодією між цими поліморфізмами [20].

У нашому дослідженні при порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена XPD Lys751Gln, які зазнали дії іонізуючої радіації (І група), виявлено статистично значуще підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 3.66, p = 0.02 (CI 95 % 1.20–14.65). У гомозиготних носіїв мінорного алеля XPD Lys751Gln, які не зазнавали аварійного впливу іонізуючої радіації (ІІ група), при порівнянні з контрольною групою української популяції не виявлено статистично значущого підвищення ризику розвитку РЩЗ: OR = 1.06, p = 0.77 (CI 95 % 0.32–4.56). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гена XPD Lys751Gln з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

Результати аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом Arg399Gln гена XRCC1 у осіб досліджених груп представлено в таблиці 3.

Таблиця 3 – Розподіл окремих поліморфізмів Arg399Gln гена *XRCC1*, частота варіантного алеля гена *XRCC1* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді–Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Групи	<i>XRCC1</i> генотип, n, %				χ^2 , p
	Arg399 Arg	Arg399 Gln	Gln399 Gln	V алель	
Всі хворі на РЩЗ, n = 102	30 (29,41)	54 (52,94)	18 (17,65)	0,44	0,55, p > 0,05
I, n=38	8 (21,05)	17 (44,74)	13 (34,21)	0,57	0,30, p > 0,05
IA, n=10	2 (20)	3 (30)	5 (50)	0,65	1,16, p > 0,05
IB, n=28	6 (21,43)	14 (50)	8 (28,57)	0,54	0,20 p > 0,05
II, n=64	22 (34,38)	37 (57,81)	5 (7,81)	0,37	3,81, p > 0,05
Конт- рольна група, n=51	15 (29,41)	27 (52,94)	9 (17,65)	0,44	0,28, p > 0,05

В загальній групі всіх обстежених хворих на РЩЗ розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді–Вайнберга.

Слід зазначити, що хоча в групі хворих на РЩЗ, без факту впливу ІВ в анамнезі (II група), розподіл генотипів достовірно не відрізнявся від рівняння Харді–Вайнберга, отримані значення $\chi^2 = 3,81$ знаходяться на межі критичного значення $\chi^2_{\text{крит}} = 3,84$, що вказує на тенденцію невідповідності. Як видно з **таблиці 3**, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді–Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів. Можливо, виявлена невідповідність може мати випадковий характер, обумовлений вище зазначеними особливостями вибірки.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln399Gln гена *XRCC1* (серед всіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ (I група) була достовірно більшою, порівняно з хворими II групи (34,21% та 7,81% відповідно, $\chi^2 = 11,43$, p = 0,001). Частота носіїв алеля Gln399Gln гена *XRCC1*

серед хворих ІА групи була досить високою – 50%, але з урахуванням малої чисельності вибірки, статистичні показники ми не розраховували. Частота осіб з цим генотипом в ІВ групі (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України), також була достовірно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (II група) – 28,57% та 7,81% відповідно, $\chi^2 = 6,92$, p = 0,009. Відмінності в частоті поліморфного алеля гена *XRCC1*Arg399Gln в осіб I групи, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з II групою були статистично достовірні. Частота варіантного алеля гена *XRCC1* в осіб I групи становила 0,57, у II групі – 0,37 (p = 0,006). Частота гомозиготних носіїв алелю Arg399Arg та гетерозигот Arg399Gln в усіх досліджених групах між собою достовірно не відрізнялась.

Співвідношення шансів розраховувалося згідно різних моделей успадкування (**табл. 4**).

Порівняння частот алелей і розподілів генотипів в контрольній групі цього дослідження ми провели з результатами, отриманими іншими авторами для більш численних груп контролю. Незважаючи на різницю у кількості обстежених осіб, не виявлено статистично достовірної різниці досліджуваних параметрів між нашою контрольною групою та

Таблиця 4 – Зв'язок поліморфізму Arg399Gln *XRCC1* гена з ризиком розвитку раку щитоподібної залози

Групи	Мультиплікативна модель	Аддитивна модель	Домінантна модель
	OR, 95% CI, p– value		
Всі хворі на РЩЗ (n=102) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 1,00 [0,62–1,61]	Arg399/Arg399 1,00 [0,48–2,09]	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42]
	Алель Gln399 1,00 [0,62–1,61] p = 1,0	Arg399/ Gln399 1,00 [0,51–1,96] Gln399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42] p = 1,00	Gln399/ Gln399 1,00 [0,41–2,42] p = 1,00
Група I (n=38) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 0,61 [0,33–1,10]	Arg399/Arg399 0,64 [0,24–1,71]	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 0,41 [0,15–1,10]
	Алель Gln399 1,65 [0,91–3,00] p = 0,10	Arg399/ Gln399 0,72 [0,31–1,67] Gln399/ Gln399 2,43 [0,91–6,49] p = 0,10	Gln399/ Gln399 2,43 [0,91–6,49] p = 0,07
Група II (n=64) порівняно з контрольною групою (n=51)	Алель Arg399 1,36 [0,80–2,31]	Arg399/Arg399 1,26 [0,57–2,78]	Arg399/ Arg399 + Arg399/ Gln399 2,53 [0,79–8,09]
	Алель Gln399 0,73 [0,43–1,25] p = 0,26	Arg399/ Gln399 1,22 [0,58–2,55] Gln399/ Gln399 0,40 [0,12–1,26] p = 0,21	Gln399/ Gln399 0,40 [0,12–1,26] p = 0,11

даними щодо контрольних груп із літератури. Порівняння контрольної групи, сформованої в цьому дослідженні та групи радіаційно-опромінених мешканців Чорнобильської зони без онкопатології (Білорусь, Російська Федерація) [10] не виявило статистично достовірної різниці між ними ($\chi^2 = 1,55$, $p = 0,21$). Також різниця у розподілі *XRCC1* алелей між групою осіб без онкопатології (Білорусь, Російська Федерація) [10] та контрольною групою України в цьому дослідженні була недостовірною ($\chi^2 = 1,41$, $p = 0,23$).

В ряді робіт показана асоціація носійства поліморфних алелей гену *XRCC1* з ризиком розвитку ряду злоякісних новоутворень (рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак, рак легень) [21–24]. Поряд з тим, існують роботи, в яких не виявлено подібних асоціацій [25, 26]. Показано, що за умов дії іонізуючої радіації у гомозиготних носіїв поліморфного алелю *XRCC1 Gln399Gln* швидкість репарації пошкоджень ДНК менша, ніж у гомозигот за домінантною алеллю [27]. Китайські науковці продемонстрували, що поліморфні варіанти гену *XRCC1* можуть бути пов'язані з ризиком розвитку раку щитоподібної залози [28], також в роботі іспанських вчених [29] знайдено позитивну асоціацію носійства поліморфізму Arg280His гену *XRCC1* із розвитком диференційованої карциноми щитоподібної залози. Дослідження диференційованої карциноми щитоподібної залози, проведені в Китаї, виявили достовірне підвищення ризику у носіїв *XRCC1-194Trp/Trp* поліморфного варіанту, особливо в осіб із метастазуванням у лімфатичні вузли [30]. Дослідження іншої групи вчених в Китаї виявили достовірне підвищення ризику виникнення раку щитоподібної залози у носіїв поліморфних варіантів генів *XRCC1 Arg194Trp* та *XRCC3 Thr241Met*, особливо ця залежність виражена в прихильників паління та алкоголізму [31]. Інші поліморфні варіанти гену *XRCC1* с.482 C>T та с.1686 C>G пов'язані з ризиком розвитку раку легень в китайській популяції [32].

В нашому дослідженні ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю *XRCC1Gln399Gln* у осіб, які зазнали впливу ІВ (І група) виявився достовірно підвищеним: OR = 4,17, $p = 0,001$ при порівнянні з даними літератури щодо радіаційно-опромінених осіб без онкопатології [10]. Разом з тим, при порівнянні з даними осіб без онкопатології, що проживають на умовно чистих територіях, наведеними в роботі [10], у гомозиготних

носіїв мінорних алелей гену *XRCC1Gln399Gln*, які не зазнавали впливу ІВ (II група), не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: OR = 0,71, $p = 0,47$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гену *XRCC1Arg399Gln* з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено.

Висновки. Вперше в Україні визначені частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB Lys751Gln* та *XRCC1 Arg399Gln* у хворих на РЩЗ, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (0,49 та 0,57 відповідно) та у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (0,39 та 0,37 відповідно). Частота мінорного алелю гену *XRCC1* в осіб, які зазнали впливу ІВ в анамнезі, була достовірно більшою, ніж в групі із спонтанним раком ($p = 0,006$). При порівнянні із контрольною групою української популяції, у гомозиготних носіїв мінорного алелю гену *XPB Lys751Gln*, які зазнали дії іонізуючої радіації (І група), виявлено статистично значуще підвищення ризику РЩЗ: OR = 3,66, $p = 0,02$ (CI 95 % 1,20–14,65). При порівнянні з даними літератури асоціації поліморфізму гену *XPB Lys751Gln* з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено. При порівнянні з даними літератури щодо поліморфізму гену *XRCC1* у радіаційно-опромінених осіб без онкопатології, ризик розвитку РЩЗ у гомозиготних носіїв мінорного алелю гену *XRCC1Gln399Gln* в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (І група) в нашому дослідженні виявився достовірно підвищеним: OR = 4,17, $p = 0,001$. При порівнянні з контрольною групою української популяції асоціації поліморфізму гену *XRCC1Arg399Gln* з ризиком розвитку РЩЗ після дії іонізуючої радіації та ризику розвитку спонтанного РЩЗ не виявлено. Одержано пріоритетні дані, що носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1 Gln399Gln* та *XPB Lys751Gln* в дослідженій групі української популяції є фактором ризику розвитку РЩЗ за умов дії іонізуючого випромінювання і може бути підставою для формування групи ризику схильності до розвитку радіаційно-асоційованої онкологічної патології щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні отриманих даних в українській популяції із даними по розподілу поліморфізмів генів *XRCC1* та *XPB* стосовно іншої онкопатології у світі.

References

1. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboynik L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol.* 2010; 32(3): 200–4. PMID: 21403618

2. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Nagasaki, Japan: mlN-TEX; 2014: 65–108. Available from: <http://hdl.handle.net/10069/34356>
3. Bazyka DA, Prysyazhnyuk AY, Fuzik MM. Thyroid Cancer and the Chornobyl Accident in Ukraine: Experience With the Implementation of a Follow-Up Programme. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016; 171(1): 32–40. PMID: 27521208. doi: 10.1093/rpd/ncw224
4. Prysyazhnyuk AY, Bazyka DA, Romanenko AY. Epidemiologiya raku pislya Chornobylskoi avarii. *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2016; 22(2): 230–9. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_2_13. [Ukrainian]
5. Prysyazhnyuk AY, Trotzyuk NK, Hydzenko NA, Khukhryanska OM. Radiatsiyni ryzyky raku tshytopydibnoyi zalozy v utchastnykiv likvidatsiyi avarii na ChAES z urachuvanniam alternatyvnykh otsinok doz zovnishnoho oprominennya. *Problemy radiatsiynoi medytsyny ta radiobiologii*. 2018; 23: 200–5. [Ukrainian] doi: 10.33145/2304–8336–2018–23–200–215
6. Yakovleva IN. Zabolevaniye tshytovidnoy zhelezy u detey, podverhshykhshya radiatsyonnomu vozdeystviyu v rezul'tate avariyi na Chernobylskoy AES (epidemiologiya, patogenez, obosnovaniye taktyky letsheniya, profilactyka. *Mizhnarodniy endokrynolohitchniy zhurnal*. 2008; 18(6): 34–8. [Russian]
7. Shalymov SA, Hrynevych YA, Vozianov AF. *Spravochnyk po onkologii*. Kyiv: «Zdorovya»; 2008. 576 p. ISBN 978–966–463–018–1. [Russian]
8. Lytvyakov NV, Freydin MB, Tachauov RM. Vzaimosvyaz gennoho polymorfizma s riskom razvitiya zlokatsestvennykh novoobrazovaniy v usloviyakh niskointensivnoho radiatsionnoho vozdeystviya. *Ekologitseskaya genetika*. 2009; 4: 23–33. [Russian]
9. Marcon F, Andreoli C, Rossi S. Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation and DNA repair efficiency in a healthy population. *Mutat Res*. 2003; 541(1–2): 1–8. PMID: 14568289. doi: 10.1016/S1383–5718(03)00171–2
10. Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Ivanov VK, et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2009; 16(2): 491–503. Available from: <http://hdl.handle.net/10069/23254>. PMID: 19286843. DOI: 10.1677/ERC–08–0336
11. Sliwinski T, Krupa R, Wisniewska–Jarosinska M. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population. *Tohoku J Exp Med*. 2009; 218: 185–91. PMID: 19561388. doi: 10.1620/tjem.218.185
12. Qiu L, Yao L, Zhang J, Zhu XD, Zhao XM, Xue K, et al. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124(1): 229–35. PMID: 20204500. doi: 10.1007/s10549–010–0813–3
13. Gajicka M, Rydzanicz M, Jaskula–Sztul R. Reduced DNA Repair Capacity in Laryngeal Cancer Subjects. *Adv Otorhinolaryngol*. 2005; 62: 25–37. PMID: 15608415. Doi: 10/1159/000082460
14. Zhuravlova YA, Minina VI, Titov RA. Polimorfizm genov fermentov reparatsii DNK u bolnykh rakom lehkoho. *Sibirskiy onkologitseskiy zhurnal*. 2012; 1: 68. [Russian]
15. Yang B, Chen W, Wen XF Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2013; 14(10): 5839–42. PMID: 24289586. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.10.5839
16. Procopciuc LM, Osian G. Lys751Gln XPD and Arg399Gln XRCC1 in Romanians. Association with Sporadic Colorectal Cancer Risk and Different Stages of Carcinomas. *Chirurgia*. 2013; 5(108): 711–8. PMID: 24157118
17. Sigurdson AJ, Bhatti P, Doody MM, Hauptmann M, Bowen L, Simon SL, et al. Polymorphisms in apoptosis- and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among U.S. Radiologic Technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(10): 2000–7. PMID: 17932347. doi: 10.1158/1055–9965.EPI–07–0282
18. Bhatti P, Struewing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus–Pereira LH, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int Journal Cancer*. 2008; 122(1): 177–82. PMID: 17764108. doi: 10.1002/ijc.23066
19. Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, et al. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. *Int Journal Cancer*. 2008; 123(11): 2713–6. PMID: 18767034. PMCID: PMC3984912. doi: 10.1002/ijc.23779
20. Silva SN, Gil OM, Oliveira VC, Cabral MN, Azevedo AP, Faber A, et al. Association of polymorphisms in ERCC2 gene with non-familial thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(10): 2407–12. PMID: 16214924. doi: 10.1158/1055–9965.EPI–05–0230
21. Ramadan RA, Desouky LM, Elnaggar MA. Association of DNA repair genes XRCC1 (Arg399Gln), (Arg194Trp) and XRCC3 (Thr241Met) polymorphisms with the risk of breast cancer: a case-control study in Egypt. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18(11): 754–60. PMID: 25340946. doi: 10.1089/gtmb.2014.0191
22. Gan Yi, Li Xiao–Rong, Chen Dao–Jin. Association Between Polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln Genes and Prognosis of Colorectal Cancer in a Chinese Population. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2012; 13(11): 5721–4. PMID: 23317245. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.11.5721
23. Sreeja L, Syamala VS, Syamala V. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008; 134(6): 645–52. PMID: 17952468. doi: 10.1007/s00432–007–0328–4

24. Rakitin SS, Dmitrieva AI, Novitskiy VV. Polymorfizm genov reparatsii DNK XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 i XPD 751 pri rake zheludka. *Bulleten sibirskoi meditsiny*. 2011; 6: 35–9. doi: 10.20538/1682–0363–2011–6–35–39 [Russian]
25. Zhao DY, Cheng L, Yu J. XRCC1 genetic polymorphism Arg339Gln, Arg194Trp, Arg280His and gastric cancer risk: an evidence based decision. *Cancer Biomark*. 2014; 14(6): 449–56. PMID: 25335737. doi: 10.3233/CBM–140429
26. Dong LM, Zhang XY, Teng H. Meta-analysis demonstrates no association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and bladder cancer risk. *Genet Mol Res*. 2014; 13: 9976–85. PMID: 25501209. doi: 10.4238/2014.November.28.2
27. Vodicka P, Stetina R, Polakova V. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects. *Carcinogenesis*. 2007; 28(3): 657–64. PMID: 17028303. doi: 10.1093/carcin/bgl187
28. Wang C, Ai Z. Association of XRCC1 polymorphisms with thyroid cancer risk. *Tumour Biol*. 2014; 35(5): 4791–7. PMID: 24477575. doi: 10.1007/s13277–014–1629–2
29. García-Quispes WA, Pérez-Machado G, Akdi A. Association studies of OGG1, XRCC1, XRCC2 and XRCC3 polymorphisms with differentiated thyroid cancer. *Mutation Research*. 2011; 709–710: 67–72. PMID: 21414327. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.003
30. Chiang F-Y, Wu C-W, Hsiao P-J. Association between Polymorphisms in DNA Base Excision Repair Genes XRCC1, APE1, and ADPRT and Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5919–24. PMID: 18779313. doi: 10.1158/1078–0432.CCR–08–0906
31. Wang X, Zhang K, Liu X. Association between XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms and risk of thyroid cancer. *Int Journal Clin Exp Pathol*. 2015; 8(3): 3160–7. PMID: 26045834
32. Wang Y, Ni J, Sun Z. The influence of XRCC1 genetic variants on lung cancer susceptibility in Chinese Han population. *Gene*. 2015; 556(2): 127–31. PMID: 25433331. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.044

УДК 616.441 – 006.6: 575.113.2

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК XRCC1 И XPD
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ
ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБИЛЬСЬКОЙ АЭС**

Геньк–Березовская С. А., Клименко С. В.

Резюме. Целью работы было изучить особенности аллельного полиморфизма генов XRCC1 и XPD у больных раком щитовидной железы, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Для проведения молекулярно–генетических исследований было отобрано 102 больных раком щитовидной железы, из которых у 38–ми присутствовало влияние ионизирующего излучения в анамнезе и 64 больных со спонтанным раком щитовидной железы. Среди 38–ми больных с имеющимся влиянием ионизирующего излучения в анамнезе – IA группа – 10 больных, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (ликвидаторы, УЛНА); IB группа – 28 больных, эвакуированные и жители контролируемых территорий, загрязненных радионуклидами.

При сравнении с контрольной группой украинской популяции, у гомозиготных носителей минорного аллеля гена XPD Gln751Gln, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации (I группа), выявлено статистически значимое повышение риска рака щитовидной железы: OR = 3.66, p = 0.02 (CI 95% 1.20–14.65). При сравнении с данными литературы ассоциации полиморфизма гена XPD Lys751Gln с риском развития рака щитовидной железы после воздействия ионизирующей радиации и риска развития спонтанного рака щитовидной железы не выявлено. При сравнении с данными литературы по полиморфизму гена XRCC1 в радиационно–облученных лиц без онкопатологии, риск развития рака щитовидной железы у гомозиготных носителей минорного аллеля гена XRCC1Gln399Gln у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения (I группа) в нашем исследовании оказался достоверно повышенным: OR = 4, 17 p = 0,001. При сравнении с контрольной группой украинской популяции ассоциации полиморфизма гена XRCC1Arg399Gln с риском развития рака щитовидной железы после действия ионизирующей радиации и риска развития спонтанного рака щитовидной железы не выявлено.

Носительство гомозиготных минорных аллелей генов репарации ДНК XRCC1 Gln399Gln и XPD Gln751Gln в исследованной группе украинской популяции является фактором риска развития рака щитовидной железы в условиях действия ионизирующего излучения и может быть основанием для формирования группы риска предрасположенности к развитию радиационно–ассоциированной онкологической патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, ионизирующая радиация, полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1, XPD, рак щитовидной железы, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

UDC 616.441 – 006.6: 575.113.2

Polymorphism of DNA Repair Genes *XRCC1* and *XPB* in Patients with Thyroid Cancer Exposed to Ionizing Radiation as a Result of the Chernobyl Disaster

Henyk–Berezovska S. O., Klymenko S. V.

Abstract. Over the past decades, there were many reports of an increase in the number of thyroid cancer patients among those, who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl disaster.

The purpose of the study was to determine the features of DNA repair genes *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln polymorphisms in patients with thyroid cancer (TC), who were exposed to ionizing radiation (IR) as a result of the Chernobyl disaster.

Material and methods. For molecular genetic studies 102 patients with thyroid cancer were selected: 38 patients, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl (I group) and 64 patients without experience of ionizing radiation exposure (II group). There were two subgroups among 38 patients with the experience of radiation exposure: IA group had 10 patients who were clean-up workers at the Chernobyl nuclear power plant; and IB group included 28 patients who were evacuees and residents from areas contaminated with radionuclides. Genomic DNA was extracted of peripheral blood mononuclear cells using DNA isolation kit NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Ukraine) according to the manufacturer's instructions. PCR was performed in a final volume of 20 ml, containing approximately 20 ng of DNA studied, 10.0 pmol of each primer, using the buffer provided by the manufacturer. Determination of the dose load was carried out in groups of patients with experience of radiation exposure. The average dose of external irradiation in the group of clean-up workers was $45,5 \pm 3,92$ mSv. The average dose of external exposure in the group of evacuees was $7,2 \pm 0,4$ mSv.

Results and discussion. In the analysis of the polymorphism of the DNA repair genes *XRCC1* and *XPB* in patients with radiation-associated and spontaneous thyroid cancer, certain features were identified. In the total group of thyroid cancer patients, regardless their experience of radiation exposure, the distribution of genotypes corresponded to Hardy–Weinberg equation. When compared with a control group of Ukrainian population in homozygous carriers of the minor allele of the gene *XPB* Lys751Gln, exposed to IR (I group), we found a significantly increased risk of thyroid cancer: OR = 3.66, p = 0.02 (CI 95% 1.20–14.65). Comparing with the literature data, the association of polymorphism of the gene *XPB* Lys751Gln with the risk of developing radiation-associated and spontaneous thyroid cancer was not detected. When compared to the literature data on *XRCC1* polymorphisms in radiation-exposed individuals without cancer pathology, which we used as a control group, the risk of thyroid cancer in carriers of homozygous minor allele Gln399Gln *XRCC1* gene, in people exposed to the IR (I group), in our study was significantly high: OR = 4,17, p = 0,001. Comparing with the control group of the Ukrainian population we did not detect association of polymorphism of the gene *XRCC1* Arg399Gln with the risk of development radiation-associated and spontaneous thyroid cancer.

Conclusion. For the first time in Ukraine the frequencies of polymorphic alleles of DNA repair genes *XPB* Lys751Gln and *XRCC1* Arg399Gln in patients with thyroid cancer, who were exposed to ionizing radiation due to Chernobyl accident (0.49 and 0.57, respectively) and in patients with thyroid cancer without affecting IR in their life (0.39 and 0.37, respectively) have been determined. The carriage of homozygous minor allele of DNA repair genes *XRCC1* Gln399Gln and *XPB* Gln751Gln Gln751Gln is a risk factor of development thyroid cancer under the influence of ionizing radiation in the study group of the Ukrainian population and may be the basis for forming a risk group for the predisposition to develop radiation-associated cancer pathology of the thyroid gland.

Keywords: Chernobyl disaster, ionizing radiation, polymorphism of DNA repair genes *XRCC1*, *XPB*, thyroid cancer; clean-up workers.

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

Стаття надійшла 08.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування