

© Н.Д. Бакиров¹, Ж.Т. Исакова², Б.Б. Тайлаков³, В.Н. Кипень⁴,
 А.К. Тойгонбеков¹, Э.Э. Омурбаев¹, Р.А. Рамалданов¹, К.А. Айтбаев⁵

Ассоциации полиморфизмов генов репарации ДНК *ERCC1* (*rs11615* и *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*) с риском развития рака желудка в Кыргызской популяции

¹Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Кыргызский национальный университет имени Жусупа Баласагына, г. Бишкек, Кыргызская Республика

³Международный научно-образовательный центр инновационной медицины, г. Астана, Республика Казахстан

⁴Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

⁵НИИ молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

© Nurbek D. Bakirov¹, Jainagul T. Isakova², Baltabay B. Tailakov³, Viachaslau N. Kipen⁴,
 Aivar K. Toigonbekov¹, Ernis E. Omurbaev¹, Romaldan A. Ramaldanov¹, Kubanych A. Aitbaev⁵

Associations of *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) DNA Repair Gene Polymorphisms with Gastric Cancer Risk in a Kyrgyz Population

¹National Center for Oncology and Hematology, Bishkek, the Kyrgyz Republic

²Kyrgyz National University named after Jusup Balasagyn, Bishkek, the Kyrgyz Republic

³International Scientific and Educational Center for Innovative Medicine, Astana, the Kyrgyz Republic

⁴Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

⁵Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, the Kyrgyz Republic

Введение. Развитие рака желудка (РЖ) как многофакторного заболевания связано с совокупным влиянием ряда генов, включая гены репарации ДНК *ERCC1* и *ERCC2*. В ряде опубликованных исследований установлена значимая роль полиморфизмов этих генов в развитии различных онкологических заболеваний, включая РЖ. Учитывая это, для настоящего исследования были выбраны наиболее изученные и клинически значимые полиморфизмы генов *ERCC1* и *ERCC2*. Изменения в этих генах могут служить биомаркерами для ранней диагностики РЖ.

Цель. Изучение связи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах, участвующих в эксцизионной репарации ДНК, *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*), и восприимчивостью к раку желудка в выборках кыргызской популяции.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 124 пациента с раком желудка. Контрольную группу составили 138 здоровых людей. ДНК выделяли из лейкоцитов крови, оценивали её концентрацию и чистоту с помощью спектрофотометра. Генотипирование проводилось методом конкурентной аллель-специфической ПЦР. Для проверки специфичности использовался метод плавления ампликонов. На основе анализа 30 образцов были определены контрольные генотипы, которые использовались в дальнейшем для высокоразрешающего плавления. В анализ включались результаты, где совпадение образца с референсным генотипом превышало 95 %.

Результаты. Выявлено значительное увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986CC* и аллеля *rs3212986C* у пациентов с опухолями желудка, по сравнению с контрольной группой. Эти генотипы связаны с повышенным риском развития рака. В то же время генотип *CA* и аллель *A* могут снижать вероятность заболевания, выполняя «протективную» роль, особенно у мужчин.

Introduction. Gastric cancer (GC) development as a multifactorial disease is associated with the cumulative influence of multiple genes, including DNA repair genes *ERCC1* and *ERCC2*. Several published studies have established a significant role of polymorphisms in these genes in the development of various oncological diseases, including GC. Given this, the most studied and clinically significant polymorphisms of *ERCC1* and *ERCC2* genes were selected for the present study. Alterations in these genes may serve as biomarkers for early diagnosis of GC.

Aim. To investigate the association between single nucleotide polymorphisms in DNA excision repair genes *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) and susceptibility to GC in Kyrgyz population.

Materials and Methods. The study included 124 GC patients. The control group consisted of 138 healthy individuals. DNA was extracted from blood leukocytes, and its concentration and purity were assessed using spectrophotometry. Genotyping was performed using competitive allele-specific PCR. Amplicon melting curve analysis was used to verify specificity. Based on the analysis of 30 samples, control genotypes were determined and used for high-resolution melting analysis. Only results with sample-reference genotype concordance exceeding 95% were included in the analysis.

Results. A significant increase in the frequency of the homozygous *rs3212986 CC* genotype and the *rs3212986 C* allele was found in GC patients compared to the control group. These genotypes are associated with an increased risk of cancer. Conversely, the *CA* genotype and *A* allele may reduce the likelihood of disease, serving a protective role, particularly in men.

Выводы. Установлена значимая связь между минорным гомозиготным генотипом *rs3212986 CC* и мажорным аллелем *C* гена *ERCC1* с повышенным риском рака желудка. Также выявлен протективный эффект гетерозиготного генотипа *CA* и аллеля *A*, ассоциирующийся с пониженной вероятностью заболевания.

Ключевые слова: рак желудка; *ERCC1*; *ERCC2*; полиморфизм генов

Для цитирования: Бакиров Н.Д., Исакова Ж.Т., Тайлаков Б.Б., Кипень В.Н., Тойгонбеков А.К., Омурбаев Э.Э., Рамалданов Р.А., Айтбаев К.А. Ассоциации полиморфизмов генов репарации ДНК *ERCC1* (*rs11615* и *rs3212986*) и *ERCC2* (*rs13181*) с риском развития рака желудка в Кыргызской популяции. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2425

✉ Контакты: Бакиров Нурбек Дуйшенбаевич, nurbek.bakirov.1977@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест. Ежегодно регистрируется около 700 новых случаев РЖ, при этом более 40 % пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних, хирургически неизлечимых стадиях заболевания [1].

Необходимо указать, что РЖ остается на сегодняшний день одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей в мире. Несмотря на отмеченную в последние десятилетия тенденцию к снижению заболеваемости в индустриально развитых странах, что связано с улучшением стандартов ранней диагностики, ситуация в развивающихся странах, включая Кыргызстан, остается сложной [2]. В этих регионах заболевание чаще всего выявляется на поздних стадиях [3].

Характерной особенностью данной формы рака является её связь с хроническими воспалительными процессами в желудке, а также с особенностями питания населения. Продолжительное воздействие факторов внешней среды физической или химической природы приводит к мутациям в ДНК, которые способствуют развитию злокачественной опухоли. Этот процесс носит многоступенчатый и многостадийный характер, обусловленный сочетанным влиянием экзогенных и эндогенных факторов.

Нарушение структурной целостности генома может инициировать озлокачествление клеток, однако этому противодействуют гены, регулирующие системы клеточной репарации [4]. Многообразие механизмов репарации (включая фотореактивацию, апуринизацию, эксцизионную репарацию, нехомологичное соединение разорванных концов ДНК, гомологичную рекомбинацию, SOS-репарацию, пострепликативную репарацию ДНК и другие) обеспечивает поддержание целостности ДНК, предотвращая развитие геномной нестабильности на разных этапах клеточного цикла [5]. Одной из ключевых

Conclusion. A significant association was established between the minor homozygous *rs3212986 CC* genotype and the major *C* allele of the *ERCC1* gene with increased gastric cancer risk. A protective effect was also identified for the heterozygous *CA* genotype and *A* allele, which is associated with decreased disease susceptibility.

Keywords: gastric cancer; *ERCC1*; *ERCC2*; gene polymorphism

For Citation: Nurbek D. Bakirov, Jainagul T. Isakova, Baltabay B. Tailakov, Viachaslau N. Kipen, Aivar K. Toigonbekov, Ernis E. Omurbaev, Romaldan A. Ramaldanov, Kubanych A. Aitbaev. Associations of *ERCC1* (*rs11615*, *rs3212986*) and *ERCC2* (*rs13181*) DNA repair gene polymorphisms with gastric cancer risk in a Kyrgyz population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2425

систем восстановления ДНК является эксцизионная репарация нуклеотидов (NER, nucleotide excision repair), которая устраняет объемные повреждения одноцепочечной ДНК. Этот процесс включает удаление УФ-индуцированных пиримидиновых димеров, окислительных и алкильных повреждений с последующим синтезом нового сегмента ДНК для замещения дефектного участка [6].

Полиморфизм генов, связанных с эксцизионной репарацией ДНК, активно исследуется в контексте риска канцерогенеза и других хронических заболеваний [7]. Среди ключевых генов, задействованных в этом процессе, выделяются *ERCC1* (*ERCC* excision repair 1, endonuclease non-catalytic subunit, NCBI Gene ID: 2067) и *ERCC2* (*ERCC* excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit, NCBI Gene ID: 2068). Нарушение их функций приводит к накоплению мутаций в ДНК, что повышает вероятность развития онкологических заболеваний. Важно отметить, что полиморфные изменения в этих генах могут использоваться в качестве перспективных биомаркеров в жидкостной биопсии для ранней диагностики и профилактики, например, рака желудка.

Многочисленные рандомизированные исследования выявили связь между полиморфизмами генов *ERCC1* [7] и *ERCC2* и риском развития злокачественных новообразований [8]. Однако для полноценной оценки риска возникновения патологических состояний и эффективности фармакологических вмешательств необходимо учитывать частоту встречаемости изучаемых аллелей в различных популяциях [9, 10]. На сегодняшний день накоплены значительные данные об этнических вариациях полиморфизмов генов *ERCC1* и *ERCC2* в популяциях по всему миру. В этом контексте изучение полиморфизмов этих генов в кыргызской популяции представляет важный научный интерес. Целью настоящего исследования является изучение связи между однонуклеотидными полиморфизмами в генах,

участвующих в эксцизионной репарации ДНК, *ERCC1 (rs11615, rs3212986)* и *ERCC2 (rs13181)*, и восприимчивостью к РЖ в выборках кыргызской популяции. Исследование направлено на выявление специфических генетических маркеров, которые могут способствовать ранней диагностике и оценке риска развития данного заболевания в изучаемой этнической группе.

Материалы и методы

В исследование включены 124 пациента кыргызской национальности, страдающие РЖ (группа «РЖ»), средний возраст которых составил $57,7 \pm 7,17$ лет. Среди них 85 мужчин и 39 женщин, проходивших лечение в Национальном центре онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Диагноз РЖ был подтверждён на основе комплексного обследования, включавшего рентгенологические, эндоскопические и морфологические методы. Для популяционного контроля сформирована группа из 138 условно здоровых лиц (группа «Контроль»), средний возраст которых составил $51,9 \pm 7,4$ лет; из них — 89 мужчин и 49 женщин. Контрольная группа была сопоставима с основной по ключевым демографическим и антропометрическим характеристикам. Биоматериал для исследования был получен в соответствии с международными этическими стандартами, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека». Все участники исследования предоставили информированное согласие.

ДНК для исследования полиморфизмов генов выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали с использованием спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США). Для проверки качества выделенной ДНК дополнительно проводили электрофорез в 1,0 % агарозном геле (1X АТЕ-буфер, 100 V, 60 мин). Для генотипирования применялась конкурентная аллель-специфическая ПЦР (KASP, Kompetitive Allele Specific PCR) с использованием реагентов KASP Assay mix (KASP by Design, KBD) и KASP Master mix, согласно рекомендациям производителя (LGC Biosearch Technologies). Подбор праймеров и дизайн протокола выполнялись компанией LGC Biosearch Technologies с использованием программного обеспечения Kraken™, прошедшего валидацию *in silico*. Концентрацию ДНК для всех образцов стандартизировали до 20 нг/мкл. Для подтверждения специфичности KASP применяли пост-ПЦР этап плавления ампликонов

с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen (Jena Bioscience, Германия). Каждый набор праймеров генерировал специфичный ампликон, который отличался уникальной температурой плавления. На основе скрининга 30 образцов ДНК определили возможные генотипы для исследуемых полиморфизмов. В результате был сформирован перечень контрольных генотипов, использованных в качестве референсов при дальнейшем генотипировании методом высоко-разрешающего плавления (HRM, High Resolution Melting). Генотипирование методом HRM проводилось с использованием реагента Precision Melt Supermix для анализа HRM (Bio-Rad, США). Точность определения принадлежности образца к кластеру оценивали в процентах. В анализ включались только те результаты, где совпадение образца с референсным генотипом превышало 95 %.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS Statistics v.20.0 (IBM, США). Качественные данные представлены в виде абсолютного числа наблюдений для каждого признака и их процентного соотношения внутри группы. Для оценки различий между номинальными переменными применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) с построением таблиц сопряжённости. Уровень статистической значимости (*p-value*) для множественных сравнений рассчитывался индивидуально для каждого случая с использованием инструментов моделирования, доступных в SPSS v.20.0. Для небольших выборок или при нарушении условий применения χ^2 -критерия использовали точный критерий Фишера, основанный на методе перестановок (пермутаций). Уровень *p* для точного критерия вычислялся с использованием формул комбинаторной теории вероятностей, что обеспечивало более точную оценку значимости в условиях ограниченного количества данных.

Результаты

Проведён сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах РЖ и Контроль (табл. 1). Согласно результатам, у больных РЖ наблюдается статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986*CC* и аллеля *rs3212986*C* гена *ERCC1*, по сравнению с контрольной группой. Частота генотипа *CC* и аллеля *C* в основной группе составила 56,5 % и 73,8 %, тогда как в контрольной группе эти показатели были значительно ниже — 39,1 % и 65,6 % соответственно.

Минорный генотип *CC* и аллель *C* полиморфизма *rs3212986* гена *ERCC1* ассоциированы с повышенным риском развития РЖ. Для генотипа *CC* OR составило 2,016 (95 % ДИ: 1,225–3,268), а для аллеля *C* — OR = 1,478 (95 % ДИ: 1,008–2,154; $p = 0,0106$).

При анализе отношения шансов (ОШ) выявлена статистически значимая разница в частоте встречаемости генотипа *rs3212986*CA* и аллеля

*rs3212986*A* гена *ERCC1* между группами. Значения ОШ для генотипа *CA* и аллеля *A* составили 0,4727 (95 % ДИ: 0,2875–0,7850) и 0,6767 (95 % ДИ: 0,4644–0,9918) соответственно ($p = 0,0462$).

На основании этих данных можно предположить, что генотип *CA* и аллель *A* полиморфизма *rs3212986 (ERCC1)* могут выполнять «протективную» роль, снижая вероятность развития РЖ в кыргызской популяции.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах РЖ и контроль в кыргызской популяции (оба пола)

Генотипы/аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	15 (17,6)	11 (12,4)	1,033	0,5967	1,519	0,6678–3,372
GA	33 (38,8)	35 (39,3)			0,9791	0,5420–1,839
GG	37 (43,5)	43 (48,3)			0,8246	0,4479–1,505
A	63 (37,1)	57 (32,0)			1,250	0,8107–1,936
G	107 (62,9)	121 (68,0)			0,8001	0,5166–1,233
rs3212986 (ERCC1)						
AA	8 (9,4)	7 (7,9)	7,953	0,0188*	1,217	0,4103–3,229
CA	28 (32,9)	48 (53,9)			0,4241*	0,2302–0,7814
CC	49 (57,7)	34 (38,2)			2,202*	1,197–3,968
A	44 (25,9)	62 (34,8)			0,6534	0,4150–1,040
C	126 (74,1)	116 (65,2)			1,531	0,9619–2,409
rs13181 (ERCC2)						
GG	2 (2,4)	1 (1,1)	0,5750	0,7501	2,120	0,2420–31,04
TG	29 (34,1)	28 (31,5)			1,128	0,6010–2,126
TT	54 (63,5)	60 (67,4)			0,8419	0,4534–1,553
G	33 (19,4)	30 (16,9)			1,188	0,6879–2,075
T	137 (80,6)	148 (83,1)			0,8415	0,4820–1,454

Table 1. Distribution of genotypes and alleles of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* polymorphisms in gastric cancer patients and controls in the Kyrgyz population (both sexes)

Genotype/Alelle	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	15 (17.6)	11 (12.4)	1.033	0.5967	1.519	0.6678–3.372
GA	33 (38.8)	35 (39.3)			0.9791	0.5420–1.839
GG	37 (43.5)	43 (48.3)			0.8246	0.4479–1.505
A	63 (37.1)	57 (32.0)			1.250	0.8107–1.936
G	107 (62.9)	121 (68.0)			0.8001	0.5166–1.233
rs3212986 (ERCC1)						
AA	8 (9.4)	7 (7.9)	7.953	0.0188*	1.217	0.4103–3.229
CA	28 (32.9)	48 (53.9)			0.4241*	0.2302–0.7814
CC	49 (57.7)	34 (38.2)			2.202*	1.197–3.968
A	44 (25.9)	62 (34.8)			0.6534	0.4150–1.040
C	126 (74.1)	116 (65.2)			1.531	0.9619–2.409
rs13181 (ERCC2)						
GG	2 (2.4)	1 (1.1)	0.5750	0.7501	2.120	0.2420–31.04
TG	29 (34.1)	28 (31.5)			1.128	0.6010–2.126
TT	54 (63.5)	60 (67.4)			0.8419	0.4534–1.553
G	33 (19.4)	30 (16.9)			1.188	0.6879–2.075
T	137 (80.6)	148 (83.1)			0.8415	0.4820–1.454

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах мужчин, больных РЖ, и здоровых лиц кыргызской национальности

Генотипы/аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	18 (14,5)	12 (8,6)	2,205	0,3321	1,783	0,83–3,89
GA	49 (39,5)	57 (41,3)			0,93	0,57–1,54
GG	57 (46,0)	69 (50)			0,85	0,5184–1,389
A	85 (34,3)	81 (29,3)			1,255	0,8659–1,824
G	163 (65,7)	195 (70,7)			0,7966	0,5482–1,155
rs3212986 (ERCC1)						
AA	11 (8,9)	11 (8,0)	9,101	0,0106*	1,124	0,4887–2,583
CA	43 (34,7)	73 (52,9)			0,4727**	0,2875–0,7850
CC	70 (56,5)	54 (39,1)			2,016**	1,225–3,268
A	65 (26,2)	95 (34,4)			0,6767*	0,4644–0,9918
C	183 (73,8)	181 (65,6)			1,478*	1,008–2,154
rs13181 (ERCC2)						
GG	3 (2,4)	4 (2,9)	0,0986	0,9519	0,8306	0,2061–3,148
TG	43 (34,7)	46 (33,3)			1,062	0,6340–1,773
TT	78 (62,9)	88 (63,8)			0,9634	0,5873–1,585
G	49 (19,8)	54 (19,6)			1,012	0,6499–1,567
T	199 (80,2)	222 (80,4)			0,9879	0,6383–1,539

Table 2. Distribution of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* genotypes and alleles among men with gastric cancer and healthy controls in the Kyrgyz population

Genotype/Allele	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	18 (14.5)	12 (8.6)	2.205	0.3321	1.783	0.83-3.89
GA	49 (39.5)	57 (41.3)			0.93	0.57-1.54
GG	57 (46.0)	69 (50)			0.85	0.5184-1.389
A	85 (34.3)	81 (29.3)			1.255	0.8659-1.824
G	163 (65.7)	195 (70.7)			0.7966	0.5482-1.155
rs3212986 (ERCC1)						
AA	11 (8.9)	11 (8.0)	9.101	0.0106*	1.124	0.4887-2.583
CA	43 (34.7)	73 (52.9)			0.4727**	0.2875-0.7850
CC	70 (56.5)	54 (39.1)			2.016**	1.225-3.268
A	65 (26.2)	95 (34.4)			0.6767*	0.4644-0.9918
C	183 (73.8)	181 (65.6)			1.478*	1.008-2.154
rs13181 (ERCC2)						
GG	3 (2.4)	4 (2.9)	0.0986	0.9519	0.8306	0.2061-3.148
TG	43 (34.7)	46 (33.3)			1.062	0.6340-1.773
TT	78 (62.9)	88 (63.8)			0.9634	0.5873-1.585
G	49 (19.8)	54 (19.6)			1.012	0.6499-1.567
T	199 (80.2)	222 (80.4)			0.9879	0.6383-1.539

Распределение частот генотипов между мужчинами и женщинами не выявило значимых различий как в группе больных РЖ, так и в группе Контроль (табл. 2, 3). Однако статистически значимое различие обнаружено между группами больных и здоровых мужчин (табл. 2). У мужчин с РЖ наблюдается увеличение частоты гомозиготного генотипа *rs3212986*CC* гена *ERCC1*, по

сравнению с контрольной группой. Частота генотипа *CC* в основной группе составила 57,7 %, что существенно выше аналогичного показателя у здоровых мужчин (38,2 %). Соответственно, наличие гомозиготного генотипа *CC* по полиморфизму *rs3212986 (ERCC1)* было ассоциировано с повышением вероятности развития РЖ у мужчин в 2,202 раза (95 % ДИ: 1,197–3,968; $p = 0,015$).

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)* и *rs13181 (ERCC2)* в группах женщин, больных РЖ, и здоровых лиц кыргызской национальности

Генотипы / аллели	«РЖ», n (%)	«Контроль», n (%)	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
rs11615 (ERCC1)						
AA	3 (7,7)	1 (2,0)	1,614	0,4461	4,00	0,57–52,87
GA	16 (41,0)	22 (44,9)			0,85	0,36–1,98
GG	20 (51,3)	26 (53,1)			0,93	0,40–2,15
A	22 (28,2)	24 (24,5)			1,21	0,62–2,33
G	56 (71,8)	74 (75,5)			0,83	0,43–1,61
rs3212986 (ERCC1)						
AA	3 (7,7)	4 (8,2)	1,551	0,4605	0,94	0,23–3,68
CA	15 (38,5)	25 (51,0)			0,60	0,25–1,39
CC	21 (53,8)	20 (40,8)			1,69	0,74–4,04
A	21 (26,9)	33 (33,7)			0,73	0,38–1,39
C	57 (73,1)	65 (66,3)			0,38	0,72–2,60
rs13181 (ERCC2)						
GG	1 (2,6)	3 (6,1)	0,6801	0,7117	0,40	0,03–2,83
TG	14 (35,9)	18 (36,7)			0,96	0,42–2,36
TT	24 (61,5)	28 (57,1)			1,20	0,51–2,93
G	16 (20,5)	24 (24,5)			0,80	0,39–1,63
T	62 (79,5)	74 (75,5)			1,26	0,61–2,56

Table 3. Distribution of *rs11615 (ERCC1)*, *rs3212986 (ERCC1)*, and *rs13181 (ERCC2)* genotypes and alleles among women with gastric cancer and healthy controls in the Kyrgyz population

Genotype/Allele	Gastric Cancer n (%)	Control n (%)	χ^2	p-value	OR	95% CI
rs11615 (ERCC1)						
AA	3 (7.7)	1 (2.0)	1.614	0.4461	4.00	0.57-52.87
GA	16 (41.0)	22 (44.9)			0.85	0.36-1.98
GG	20 (51.3)	26 (53.1)			0.93	0.40-2.15
A	22 (28.2)	24 (24.5)			1.21	0.62-2.33
G	56 (71.8)	74 (75.5)			0.83	0.43-1.61
rs3212986 (ERCC1)						
AA	3 (7.7)	4 (8.2)	1.551	0.4605	0.94	0.23-3.68
CA	15 (38.5)	25 (51.0)			0.60	0.25-1.39
CC	21 (53.8)	20 (40.8)			1.69	0.74-4.04
A	21 (26.9)	33 (33.7)			0.73	0.38-1.39
C	57 (73.1)	65 (66.3)			0.38	0.72-2.60
rs13181 (ERCC2)						
GG	1 (2.6)	3 (6.1)	0.6801	0.7117	0.40	0.03-2.83
TG	14 (35.9)	18 (36.7)			0.96	0.42-2.36
TT	24 (61.5)	28 (57.1)			1.20	0.51-2.93
G	16 (20.5)	24 (24.5)			0.80	0.39-1.63
T	62 (79.5)	74 (75.5)			1.26	0.61-2.56

При анализе отношения шансов (ОШ) также выявлено статистически значимое различие в частоте встречаемости генотипа *rs3212986*CA* между основной и контрольной группами мужчин. Значение ОШ составило 0,4241 (95 % ДИ: 0,2302–0,7814).

Эти данные позволяют предположить, что наличие генотипа *CA* по полиморфизму *rs3212986 (ERCC1)* является «протективным» фактором и ассоциировано с низкой вероятностью развития РЖ у мужчин кыргызской национальности.

Обсуждение

В данном исследовании, проведённом в НИЦОГ Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по типу «случай-контроль», изучалась связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов и риском развития РЖ в кыргызской популяции. Полученные результаты выявили повышенный риск развития РЖ, ассоциированный с генотипом *rs3212986CC* и аллельным вариантом *ERCC1 rs3212986C*. Напротив, наличие генотипа *CA* и аллеля *A* указанного полиморфного варианта гена *ERCC1* ассоциировалось со снижением риска заболевания. При анализе полиморфизмов *rs11615 ERCC1* и *rs13181 ERCC2* достоверной связи с риском развития РЖ выявлено не было.

Ген *ERCC1*, локализованный на хромосоме 19 в локусе 19q13.32, включает 13 экзонов и кодирует белок, состоящий из 297 аминокислот. Белок *ERCC1* взаимодействует с белками *XPA*, *XPF* и *RPA*, участвуя в катализе 5'-расщепления повреждённых участков ДНК, что играет ключевую роль в процессе нуклеотидной эксцизионной репарации [11].

Ген *ERCC2*, локализованный на хромосоме 7 в локусе 7q36.1, включает 10 экзонов и кодирует белок, состоящий из 280 аминокислот. Белок *ERCC2* представляет собой высококонсервативный фермент, выполняющий функции АТФ-зависимой хеликазы. Он участвует в индукции апоптоза, регуляции базальной транскрипции и раскручивании ДНК в области повреждения — ключевого этапа для инициации процесса нуклеотидной эксцизионной репарации (NER) [12].

В настоящее время существует множество исследований, посвящённых роли белков *ERCC1* и *ERCC2* в биомолекулярных взаимодействиях организма. Их результаты свидетельствуют о том, что определённые полиморфные варианты этих генов могут влиять на риск развития РЖ. Наши данные подтверждают выводы многих аналогичных исследований. Например, Jing He и соавт. сообщили, что аллель *A* полиморфного варианта *ERCC1 rs3212986* ассоциирован со снижением риска развития РЖ [13]. В другом исследовании

было показано, что перекрёстно-комплементарная гомозиготность гена *ERCC1 rs3212986 GG* и аллель *rs11615 T* связаны с повышенным риском развития немелкоклеточного рака лёгких (НМРЛ) в польской популяции [14]. Аналогичные результаты были продемонстрированы для генотипа *ERCC1 rs3212986 AA*, который ассоциировался с повышенным риском глиомы, по сравнению с генотипом *CC* [15] и более тяжёлыми формами НМРЛ у иранских пациентов, получавших химиотерапию на основе препаратов платины [16].

Однако при стратификации по этнической принадлежности значимая связь наблюдалась преимущественно в азиатской популяции. Этот факт позволяет предположить, что вклад полиморфизма *ERCC1 rs3212986* в развитие РЖ может варьировать в зависимости от этнической группы, что подчеркивает важность учета популяционных различий при исследовании генетических факторов риска.

Так, в исследовании, проведённом в Буркина-Фасо, связь между полиморфизмом *ERCC1 rs3212986* и риском развития рака молочной железы не была выявлена [17]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе, где не обнаружено значимой ассоциации между полиморфизмом *ERCC1 rs3212986* и риском рака лёгкого [18], а также в исследовании тайваньской популяции, где данный полиморфизм не был связан с риском развития колоректального рака [19].

Недавний систематический обзор не выявил значимой связи между полиморфизмом *ERCC1 rs11615* и клиническими исходами, что соответствует нашим данным [20]. Однако отдельные исследования демонстрируют противоположные результаты. Например, He и соавт. сообщили, что полиморфизм *ERCC1 rs11615 G>A* ассоциирован с повышенным риском развития РЖ [21]. Аналогичные данные были получены в отношении риска развития рака лёгких, где полиморфизм *ERCC1 rs11615 G>A* также был связан с увеличением вероятности заболевания [22]. Эти противоречия подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение влияния этого полиморфизма с учётом этнических, популяционных и клинических факторов.

Значительный интерес проявляют исследователи и к изучению роли полиморфизма *ERCC2 rs13181* в развитии опухолевого процесса. Например, H. Xue и соавт. установили, что этот SNP ассоциирован с риском развития РЖ в азиатских популяциях. Полиморфизм *rs13181 T>G* демонстрировал связь аллеля *G* с пониженным ответом на лечение и неблагоприятными показателями выживаемости среди европеоидов. Это

делает данный SNP полезным прогностическим маркером при терапии оксалиплатином у пациентов с РЖ и колоректальным раком [23].

Подобные результаты были получены и в другом исследовании, где генотип *GG* и аллель *G* полиморфизма *ERCC2 rs13181* ассоциировались с повышенным риском развития РЖ, по сравнению с генотипом *TT* (OR = 2,25, 95 % CI = 1,18–4,36) и аллелем *T* (OR = 1,46, 95 % CI = 1,10–1,93) [24].

Однако наши данные не подтвердили связь полиморфизма *ERCC2 rs13181* с риском развития РЖ. Аналогичные результаты сообщаются и в других исследованиях, где не обнаружено значимой ассоциации данного SNP с риском опухолевых заболеваний [25].

Ограничения нашего исследования

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки пациентов с РЖ снизил статистическую мощность при анализе подгрупп, что ограничивает обобщаемость полученных результатов. Для подтверждения наших выводов необходимы дальнейшие исследования с более крупной выборкой. Во-вторых, мы сосредоточились исключительно на изучении генетических факторов предрасположенности к развитию РЖ. При этом такие важные прогностические параметры, как общая выживаемость и выживаемость без прогрессии, не были учтены, что подчёркивает необходимость их анализа в будущих исследованиях.

Заключение

В ходе нашего исследования выявлена статистически значимая ассоциация между наличием минорного гомозиготного генотипа *rs3212986 CC* и мажорного аллеля *rs3212986 C* гена *ERCC1* с повышенным риском развития РЖ среди лиц кыргызской национальности. Также был продемонстрирован значительный протективный эффект полиморфного варианта *rs3212986* гена *ERCC1*: наличие гетерозиготного генотипа *CA* и аллеля *A* ассоциировалось с пониженной вероятностью развития данного заболевания. Эти же ассоциации, как в отношении риска, так и протективного эффекта, были выявлены у мужчин, что может указывать на высокую частоту РЖ в этой группе.

Таким образом, современные молекулярно-генетические методы, использованные нами в данной работе, могут иметь большую практическую ценность, поскольку обладают значительным потенциалом, позволяя на самых ранних этапах жизни выявлять и формировать группы людей с

повышенным риском развития РЖ. Это открывает новые возможности для персонализированного подхода в профилактике и ранней диагностике заболевания. Организация диспансерного наблюдения за пациентами из группы риска, а также внедрение целенаправленных профилактических мер, таких как регулярное обследование, коррекция образа жизни и ранняя диагностика, могут существенно снизить вероятность возникновения новообразований, замедлить их прогрессирование и предотвратить развитие запущенных форм заболевания.

Предполагается, что полученные результаты будут востребованы в практике здравоохранения. Внедрение использованных нами методов выявления предрасположенности к РЖ в сочетании с традиционными клинико-лабораторными подходами, а также применение высокоэффективных ДНК- и РНК-терапевтических технологий в лечении пациентов, позволит существенно сократить заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний. Это, в свою очередь, может значительно снизить распространение РЖ, который на данный момент в республике приобрел угрожающий характер.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding

The article was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Результаты наших исследований проведены с соблюдением норм биомедицинской этики и стандартов Хельсинкской декларации 1975 г. Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. Локальный этический комитет Национального центра онкологии и гематологии при МЗ КР, дата одобрения: 22.01.2022, протокол № 1.

Compliance with patient rights and bioethical principles

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (1975, revised 2013). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the National Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health, Kyrgyz Republic (Protocol No. 1, dated 22 January 2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тойгонбеков А.К., Макимбетов Э.К., Борбашев Т.Т., et al. Заболеваемость раком желудка в Кыргызской Республике. *Научное обозрение, медицинские науки*. 2020; 4: 76-80.-URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1133>. [Toygonbekov A.K., Makimbetov E.K., Borbashev T.T., et al. Incidence of stomach cancer in the Kyrgyz Republic. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020; 4: 76-80.-URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1133> (In Rus)].

2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>. [Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 5-11.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11> (In Rus)].
3. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Талайбекова Э.Т., et al. Межгенные взаимодействия и вклад генов TP53, ERCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (3): 357-367.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-357-367>. [Isakova Zh.T., Kipen V.N., Talaibekova E.T., et al. Interaction between polymorphic variants in TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2, PALB2 genes and their contribution to the formation of a predisposition to breast cancer in women of the Kyrgyz population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65 (3): 357-367.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-357-367> (In Rus)].
4. Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., et al. Полиморфизм гена CASP8 при раке желудка: популяционное и клиническое исследование «случай-контроль». *Дневник казанской медицинской школы*. 2018; 1(XIX): 20-25. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., et al. CASP8 gene polymorphism in gastric cancer: a population and clinical case-control study. *Diary of the Kazan Medical School*. 2018; 1(XIX): 20-25. (In Rus)].
5. Jiang C., Guo Y., Li Y., et al. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and radiotherapy efficacy in 87 patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2021; 13(5): 3126-3136.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-21-755>.
6. Shokrzadeh M., Mohammadpour A., Tabari Y., et al. Investigating the distribution of ERCC2 (rs13181) gene polymorphism in gastric cancer patients in mazandaran: A case-control study. *J Genet Resour*. 2017; 3(1): 54-60.-DOI: <https://doi.org/10.22080/jgr.2018.13345.1078.8>.
7. Кипень В.Н., Исакова Ж.Т., Мельнов С.Б., et al. Вклад полиморфных вариантов генов TP53 и ERCC1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы среди женщин кыргызской и белорусской национальности — сравнительный анализ с использованием MDR-метода. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(1): 95-101.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1>. [Kipen V.N., Isakova Zh.T., Melnov S.B., et al. The contribution of polymorphic variants of the TP53 and ERCC1 genes to the formation of predisposition to breast cancer among women of Kyrgyz and Belarusian nationality — a comparative analysis using the MDR method. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(1): 95-101.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1> (In Rus)].
8. Boldrin E., Malacrida S., Rumiato E., et al. Association between ERCC1 rs3212986 and ERCC2/XPD rs1799793 and OS in patients with advanced esophageal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00085>.
9. Семетей кызы А., Макимбетов Э.К., Исакова Ж.Т., et al. Ассоциация генов ERCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(4): 45-48.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49>. [A. Semetei kyzy, Makimbetov E.K., Isakova J.T., et al. Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group. *Malignant Tumours*. 2018; 8(4): 45-48.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49> (In Rus)].
10. Smolarz B., Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphism of DNA repair genes and endometrial cancer: a case-control study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(3): 1732-1738.
11. Ischenko A.A., Tarasov Y.I., Schäfer L. Structural dynamics of free molecules and condensed matter. Part II. Transient structures in chemical reactions. *Fine Chemical Technologies*. 2017; 12(4): 5-35.-DOI: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-5-35>.
12. Jiang C., Guo Y., Li Y., et al. The association between the ERCC1/2 polymorphisms and radiotherapy efficacy in 87 patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2021; 13(5): 3126-3136.-DOI: <http://doi.org/10.21037/jtd-2022-02>.
13. He J., Zhuo Z.J., Zhang A., et al. Genetic variants in the nucleotide excision repair pathway genes and gastric cancer susceptibility in a southern Chinese population. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 765-774.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S160080>.
14. Chaszczewska-Markowska M., Kosacka M., Chryplewicz A., et al. ECCR1 and NFKB2 Polymorphisms as potential biomarkers of non-small cell lung cancer in a polish population. *Anticancer Res*. 2019; 39(6): 3269-3272.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13469>.
15. Zhang Q., Lv L.Y., Li B.J., et al. Investigation of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms and response to chemotherapy and overall survival in osteosarcoma. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3): 11235-41.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400354/>.
16. Khalouei A., Masoumi-Ardakani Y., Jafarzaheh A., et al. Association of ERCC1 gene polymorphisms (rs3212986 and rs11615) with the risk of lung cancer in a population from southeast Iran. *J Res Health Sci*. 2024; 24(4): e00631.-DOI: <https://doi.org/10.34172/jrhs.2024.166>.
17. Adico MDW., Zouré A.A., Sombié H.K., et al. Involvement of ERCC1 (rs3212986) and ERCC2 (rs1799793, rs13181) polymorphisms of DNA repair genes in breast cancer occurrence in Burkina Faso. *Mol Genet Genomic Med*. 2023; 11(4): e2134.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.2134>.
18. Zhu J., Hua R.X., Jiang J., et al. Association studies of ERCC1 polymorphisms with lung cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97616.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097616>.
19. Yueh T.C., Chou A.K., Gong C.L., et al. The contribution of excision repair cross-complementing group 1 genotypes to colorectal cancer susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res*. 2017; 37(5): 2307-2313.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11568>.
20. Wang Z., Chen J.Q., Liu J.L., et al. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 137.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-137>.
21. He B.S., Xu T., Pan Y.Q., et al. Nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms are linked to breast cancer risk in a Chinese population. *Oncotarget*. 2016; 7(51): 84872-84882.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12744>.
22. Deng Q., Sheng L., Su D., et al. Genetic polymorphisms in ATM, ERCC1, APE1 and iASPP genes and lung cancer risk in a population of southeast China. *Med Oncol*. 2011; 28(3): 667-72.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9507-2>.
23. Yin M., Yan J., Martinez-Balibrea E., et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxal-

- iplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(6): 1632-40.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2169>.
24. Lu X., Wang X., Liu L., et al. ERCC2 Lys751Gln genetic variation is associated with the susceptibility to gastric cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9(3): 3912-3918.-URL: <https://e-century.us/files/ijcep/9/3/ijcep0021734.pdf>.
25. Engin A.B., Karahalil B., Engin A., et al. DNA repair enzyme polymorphisms and oxidative stress in a Turkish population with gastric carcinoma. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(8): 5379-86.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0690-9>.
- Поступила в редакцию / Received / 30.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Нурбек Дуйшенбаевич Бакиров / Nurbek D. Bakirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9240-8542>.
Жайнагул Толоновна Исакова / Jainagul T. Isakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-6939>.
Балтабай Бейшеевич Тайлаков / Baltabay B. Tailakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2270-4547>.
Вячеслав Николаевич Кипень / Viachaslau N. Kipen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>.
Айвар Кенешбекович Тойгонбеков / Aivar K. Toigonbekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2330>.
Эрнис Эркимбекович Омурбаев / Ernis E. Omurbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-0813>.
Ромалдан Ахмедбекович Рамалданов / Romaldan A. Ramaldanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-6123>.
Кубаныч Авенович Айтбаев / Kubanych A. Aitbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>.

