

УДК [575.113: 577.113.3]: [616.23/24-057:331.43]: 005

Андрущенко Т.А.¹, Гончаров С.В.², Досенко В.Е.²

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОТИДОВ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ И ОПАСНЫХ ОТРАСЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

¹ГУ «Институт медицины труда им. Ю.И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Саксаганского, 75, г. Киев, Украина 01033;

²Институт физиологии им. А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, ул. Богомольца, 4, г. Киев, Украина, 01024

В исследование вошли рабочие асбестоцементных заводов и шахтеры (n=214). Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли генотипы генов *XPД* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615).

В результате исследования установлено, что генотип *XPД**C/C ассоциирован с риском развития бронхолегочной патологии ($p \leq 0,02$, $\chi^2=4,97$; OR=2,40; 95%CI: 1,03–5,64). Показано, что у носителей генотипа *XPД**A/C имеется относительная резистентность к риску развития заболеваний бронхолегочной системы ($\chi^2=3,52$, $p \leq 0,06$; OR=0,57; 95%CI: 0,30–1,07).

Ключевые слова: молекулярно-генетические маркеры; *XPД* и *ERCC1*; бронхолегочная патология.

Для цитирования: Андрущенко Т.А., Гончаров С.В., Досенко В.Е. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации нуклеотидов с повышенным риском развития бронхолегочной патологии у работников вредных и опасных отраслей промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 8:43–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-43-47>

Andrushchenko T.A.¹, Goncharov S.V.², Dosenko V.E.²

SEARCH FOR ASSOCIATIONS OF POLYMORPHIC VARIANTS OF NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR GENES WITH THE INCREASED RISK OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN WORKERS OF HAZARDOUS AND DANGEROUS INDUSTRIES.

¹Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 75, Saksaganskogo str., Kyiv, Ukraine, 01033;

²Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, 4, Bogomolets str., Kyiv, Ukraine, 01024

The study covered workers of asbestos cement plants and miners (n = 214). Polymerase chain reaction method in real time helped to identify genotypes of genes *XPД* (rs13181, rs799793) and *ERCC1* (rs11615).

The study results prove that *XPД**C/C genotype is associated with bronchopulmonary disease risk ($p \leq 0.02$, $\chi^2=4.97$; OR=2.40; 95% CI: 1.03–5.64). Carriers of *XPД**A/C genotype appeared to have relative resistance to bronchopulmonary diseases risk ($\chi^2=3.52$, $p \leq 0.06$; OR=0.57; 95%CI: 0.30–1.07).

Key words: molecular-genetic markers; *XPД* and *ERCC1*; bronchopulmonary pathology.

For quotation: Andrushchenko T.A., Goncharov S.V., Dosenko V.E. Search for associations of polymorphic variants of nucleotide excision repair genes with the increased risk of bronchopulmonary pathology in workers of hazardous and dangerous industries. *Med. truda i prom. ekol.* 2018. 8:43–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-43-47>

Вступление. Заболевания органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей занимают центральное место в структуре профессиональных заболеваний и продолжают оставаться важнейшей проблемой медицины труда, в связи с чем их профилактика является важной медицинской, социальной и экономической задачей [1]. Согласно современных представлений данные заболевания многофакторны и полигенны. Риск их развития индивидуален и в значительной мере зависит от генетически детерминированной активности ферментов в системах обеспечивающих метаболизм, от полиморфизма генов регулирующих иммунный ответ и др. [2].

К настоящему времени в научной литературе собрано достаточно данных о полиморфизме генов системы репарации ДНК связанных с факторами

повышенного риска целого ряда онкопатологий различных типов и локализаций [3]. Известны несколько десятков полиморфизмов, вовлеченных в разные виды системы репарации, а также, что полиморфные варианты генов способны изменять структуру и активность репарационных ферментов [4,5]. Установлено, что нарушения в системе контроля за процессами репарации ДНК и апоптоза, вызваны не только генетическими и эпигенетическими нарушениями, но и вариабельностью функционирования генов, которая обусловлена генетическим полиморфизмом [6]. Поэтому активно изучается роль полиморфизмов генов репарации ДНК в формировании индивидуальной чувствительности генома к повреждающим мутагенным воздействиям [5].

Общая характеристика респондентов исследования

Показатель	Величина показателя (M ± m) в группах	
	Контроль	Исследование
Работники асбестоцементных заводов	(n=48)	(n=46)
Средний возраст	41,5±7,1	44,3±7,3
Средний вредный стаж	14,1±5,1	17,6±5,6
Средний возраст начала воздействия вредных факторов	24,2±6,1	25,1±6,4
Шахтеры угольных шахт	(n=76)	(n=44)
Средний возраст	48,5±7,3	56,7 ±7,4
Средний подземный стаж	19,8±5,8	24,4±6,5
Средний возраст начала воздействия вредных факторов	28,7±7,3	32,3±7,3

В структуре вредных и опасных профессиональных факторов, которые могут приводить к развитию бронхолегочной патологии (БЛП) в наличии те, которые могут обуславливать нарушения в системе репарации ДНК: пыль фиброгенного действия различной природы, химические вещества, физические факторы, уровни которых на рабочих местах часто превышают гигиенические нормативы, что в свою очередь может индуцировать мутагенез у работников определенных профессиональных групп. Учитывая патогенетическую составляющую повреждений ДНК в развитии БЛП, поиск маркеров индивидуальной чувствительности ассоциированных с данной патологией среди полиморфных вариантов генов репарации, является актуальным.

Цель работы — изучить распределение частот генотипов и аллелей локусов генов эксцизионной репарации нуклеотидов: *XPД* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615) у работников вредных и опасных отраслей промышленности, для выявления маркеров повышенного риска развития БЛП.

Материалы и методы. В исследование вошли две категории работников вредных и опасных отраслей промышленности Украины (n=214). Первая категория это работники асбестоцементных заводов (АЦЗ)(n=94). Их средний возраст составлял 42,9±5,1 года, средний вредный стаж 15,8±3,7 лет. Второй категорией респондентов исследования стали шахтеры угольных шахт Украины (n=120). Шахты, на которых они работали идентичны по горно-геологическим и условиям добычи угля. Средний возраст шахтеров в исследовании составлял 52,5±5,2 года, средний подземный стаж 22,1±4,3 года.

Для сравнительного анализа были сформированы две группы: исследования и контроля. Группу исследования (n=90) составили работники АЦЗ и шахтеры с БЛП (хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, пневмокониоз), в контрольную группу (n=124) вошли работники АЦЗ и шахтеры, в анамнезе у которых не было патологии БЛС, но их стаж и условия труда были сопоставимы с данными респондентов группы исследования. Общая характеристика групп исследования приведена в табл. 1.

Генетический материал (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли гено-

типы генов *XPД* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615). Полученные результаты статистически обрабатывали при использовании программ Orion 7.0, Statistica, Excel 2000. При этом вероятность отличий определяли по χ^2 — критерию, значение $p < 0,05$ считали достоверным.

Результаты и обсуждение. Белковые продукты генов эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) обеспечивают удаление поврежденных нуклеотидов с последующим восстановлением структуры молекулы ДНК, путем распознавания и исправления сшивок оснований [7].

Продукты гена *XPД* (xeroderma pigmentosum group D) функционируют на начальном этапе синтеза всех белков клетки в качестве субъединицы комплексного белка ТFIИИ — вспомогательного фактора РНК-полимеразы II. Белок *XPД* необходимый участник в процессе NER и важный компонент ферментов с хеликазной активностью [4].

Таблица 2

Анализ частот распределения аллелей генов NER: *XPД* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615) в популяции шахтеров и работников асбестоцементных заводов

Группа	n аллелей	Частота аллелей, %			
		n	%	n	%
<i>XPД</i> (rs 13181)					
		A		C	
Исследование	166	92	55,4	74	44,6
Контроль	194	119	61,3	75	38,7
p, χ^2		$p \leq 0,2$			
OR, 95% CI		0,78 (0,50–1,22)		1,28 (0,82–1,99)	
<i>XPД</i> (rs 799793)					
		Asp		Asn	
Исследование	178	116	65,2	62	34,8
Контроль	202	134	66,3	68	33,7
p, χ^2		$p \leq 0,8$			
OR, 95% CI		0,95 (0,61–1,48)		1,05 (0,67–1,65)	
<i>ERCC1</i> (rs 11615)					
		C		T	
Исследование	182	112	61,5	70	38,5
Контроль	240	147	61,3	93	38,7
p, χ^2		$p \leq 0,9$			
OR, 95% CI		1,01 (0,67–1,53)		0,99 (0,65–1,50)	

В данном исследовании изучали аллельные полиморфизмы *XPB* (rs13181 и rs799793), которые влияют на эффективность деятельности NER: замещение G на A в положении 23591, вызывает замену в 10 экзоне (312 Asp (D) на Asn (N) аминокислотного обмена и замещение A — C в нуклеотидной позиции 35931, вызывает замещение в 23 экзоне кодона 751 Lys (K) на Gln (Q). Конформационное состояние данного района белка *XPB* влияет на стабильность ТФИИ и на хеликазную активность [3,4,7]. Согласно данным литературы, у носителей минорного генотипа CC (Gln/Gln) гена *XPB* наблюдается сниженная способность к репарации и это приводит к неполноценному восстановлению повреждений ДНК при ультрафиолетовых облучениях и действии химических мутагенов [8].

У гена *ERCC1* описаны 2 полиморфизма: 8092C>A (замена нуклеотида 3'-нетранслируемой области гена) и 19007T>C (синонимичная замена Asn¹¹⁸Asn). Вариантные аллели не меняют аминокислотную последовательность белка, но могут влиять на экспрессию гена. В данном исследовании изучали аллельный полиморфизм *ERCC1* (rs11615), известно, что аллель *ERCC1* 118T в некоторых исследованиях был сопряжен с уменьшением количества мРНК и трехкратным

снижением способности к репарации повреждений ДНК [9,10].

Изучение полиморфизмов NER продолжается достаточно долго, но с точки зрения участия повреждений репарации ДНК в риске развития БАП у работников вредных и опасных профессий они не исследовались.

Анализ изучения аллельных полиморфизмов генов *XPB* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615) показал, что частота распределения минорных аллелей: *XPB**C, *XPB**Asn, *ERCC1**T в группе исследования составила соответственно: 44,6%, 34,8%, 38,5%. А в группе контроля: *XPB**C — 38,7%, *XPB**Asn — 33,7%, *ERCC1**T — 38,7%. В то же время, доминантные аллели *XPB**A, *XPB**Asp, *ERCC1**C у респондентов группы исследования были следующие: 55,4%, 65,2%, 61,5%. Соответственно в группе контроля частоты доминантных аллелей по изучаемым генам: *XPB**A — 61,3%, *XPB**Asp — 66,3%, *ERCC1**C — 61,3%. Анализ частот распределения аллелей генов NER: *XPB* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615) в популяции шахтеров и работников АЦЗ представлен в табл. 2.

При определении величины OR установлена корреляция для носителей минорного аллеля *XPB**C у респондентов с БАП по отношению к

Таблица 3

Анализ частот генотипов генов NER: *XPB* (rs13181, rs799793) и *ERCC1* (rs11615) в популяции шахтеров и работников асбестоцементных заводов

Группа	Частота генотипов, %						p, χ^2	
	n	%	n	%	n	%		
<i>XPB</i> (rs 13181)								
Показатель	n	AA		AC		CC		p≤0,04
Исследование	83	30	36,2	32	38,5	21	25,3	
Контроль	97	34	35,1	51	52,6	12	12,3	
p, χ^2		p≤0,8		p≤0,06; $\chi^2=3,52$		p≤0,02; $\chi^2=4,97$		
OR, 95% CI		1,05 (0,54–2,02)		0,57 (0,30–1,07)		2,40 (1,03–5,64)		
<i>XPB</i> (rs 799793)								
Показатель	n	Asp/Asp		Asp/Asn		Asn/Asn		p≤0,9
Исследование	89	36	40,4	44	49,5	9	10,1	
Контроль	101	43	42,6	48	47,5	10	9,9	
p, χ^2		p≤0,7		p≤0,7		p≤0,9		
OR, 95% CI		0,92 (0,49–1,70)		1,08 (0,59–1,99)		1,02 (0,36–2,9)		
<i>ERCC1</i> (rs 11615)								
Показатель	n	CC		CT		TT		p≤0,7
Исследование	91	37	40,6	38	41,8	16	17,6	
Контроль	120	50	41,7	47	39,1	23	19,2	
p, χ^2		p≤0,8		p≤0,7		p≤0,7		
OR, 95% CI		0,96 (0,53–1,73)		1,11 (0,62–2,01)		0,90 (0,42–1,92)		

относительному риску развития БЛП (OR=1,28; 95%CI: 0,82–1,99). Вычисленная величина OR доминантного аллеля XPD*A (OR = 0,78; 95%CI: 0,50–1,22), свидетельствует в пользу протективной роли для его носителей по отношению к риску развития БЛП.

Для изучения ассоциации определенных генотипов генов NER с риском развития БЛП, в дальнейшем были определены частоты генотипов генов: XPD (rs13181, rs799793) и ERCC1 (rs11615). Следует отметить, что полученные значения частот генотипов изучаемых полиморфизмов были близки к популяционным частотам европейской популяции, что по данным литературы составляет:

- по гену XPD (rs 13181) доминантные гомозиготы — XPD*A/A — 35,4%, гетерозиготы XPD*A/C — 52,4%, минорные гомозиготы XPD*C/C — 12,2%;
- по гену XPD (rs 799793) доминантные гомозиготы — XPD*Asp/Asp — до 43%; гетерозиготы XPD*Asp/Asn — 50–53%, минорные гомозиготы XPD*Asn/Asn — 17%;
- по гену ERCC1 (rs11615) доминантные гомозиготы — ERCC1*C/C — до 50%; гетерозиготы ERCC1*C/T — 30%, минорные гомозиготы ERCC1*T/T — 17% [3,4,5,9,10].

У респондентов исследования были определены частоты генотипов гена XPD (rs13181): частота минорных гомозигот XPD*C/C в группе исследования составила 25,3%, в группе контроля — 12,3%. При статистической обработке результатов методом χ^2 была установлена статистически достоверная разница частот генотипов XPD*C/C (rs13181) между работниками вредных и опасных производств группы исследования и контроля ($\chi^2 = 4,97, p \leq 0,02$). А также, была определена ассоциация между генотипом XPD*C/C и повышенным риском развития БЛП в группе исследования относительно контроля (OR=2,40; 95% CI: 1,03–5,64).

При анализе частот генотипов гена XPD (rs13181) носители генотипа XPD*A/C в группе исследования составили — 38,5%, в группе контроля — 52,6%. При статистической обработке также была установлена достоверная разница частот гетерозигот XPD*A/C между работниками вредных и опасных производств с БЛП и в группе контроля ($\chi^2=3,52, p \leq 0,06$). А также была выявлена протективная роль генотипа XPD*A/C по отношению к риску развития БЛП (OR=0,57; 95% CI: 0,30–1,07). Анализ частот генотипов генов XPD (rs13181, rs799793) и ERCC1 (rs11615) в популяции шахтеров и работников АЦЗ представлен в табл. 3.

При статистической обработке данных методом χ^2 других генотипов изучаемых полиморфизмов, достоверных различий частот между работниками вредных и опасных производств групп исследования и контроля не выявлено.

Выводы:

1. В результате проведенного исследования установлено, что генотип XPD*C/C в данном исследовании ассоциирован с риском развития бронхолегочной патологии в популяции шахтеров и работников асбестоце-

ментных заводов Украины ($p \leq 0,02, \chi^2=4,97; OR=2,40; 95\%CI: 1,03-5,64$).

2. Установлена протективная роль генотипа XPD*A/C по отношению к риску развития заболеваний бронхолегочной системы ($\chi^2=3,52, p \leq 0,06; OR=0,57; 95\%CI: 0,30-1,07$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 4–10)

1. Измеров Н.Ф. *Профессиональные заболевания органов дыхания (Национальное руководство)*. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2015: 119–48.
2. Кузьмина Л.П. *Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности к профессиональным вредностям: Профессиональный риск для здоровья работников (руководство)*. Под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. М.: Троянт; 2003: 329–34.
3. Уржумов П.В. Полиморфизмы генов NBS1 и PARP1 и эффективность репарации ДНК / Уржумов П.В., Погодина А.В., Аклеев А.В. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013; 7(298). Биология. вып. 2: 107–8.

REFERENCES

1. Izmerov N.F. *Occupational diseases of respiratory organs (National manual)*. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin, eds. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2015: 119–48 (in Russian).
2. Kuzmina L.P. *Biochemical and genetic parameters of individual sensitivity to occupational hazards: Occupational risk for workers' health (manual)*. N.F. Izmerov, E.I. Denisov, eds. Moscow: Troviant; 2003: 329–34 (in Russian).
3. Urzhumov P.V. Polymorphisms of genes NBS1 and PARP1, and efficiency of DNA reparation. In: Urzhumov P.V., Pogodina A.V., Akleev A.V. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 7 (298). Biologiya. вып. 2: 107–8 (in Russian).
4. Kiffmeyer W.R. Genetic Polymorphisms in the Human Population. W.R. Kiffmeyer, E. Langer, S.M. Davies et al. *Cancer*. 2004; 100 (2): 411–7.
5. Kuschel B. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. B. Kuschel, A. Auranen, S. McBride, K.L. Novik, A. Antoniou et al. *Hum. Mol. Genet*. 2002; 11: 1399–440.
6. Pavanello S. Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies. S. Pavanello, E. Clonfero. *G Ital Med Lav Ergon*. 2004, Oct-Dec; 26 (4): 311–21.
7. Bukowski K. Polymorphism of genes encoding proteins of DNA repair vs. occupational and environmental lead, arsenic and pesticides. Bukowski K., Wozniak K. *Med. Pr*. 2017. Oct. 12; pii: 75879.
8. Shin A. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. A. Shin, K.M. Lee, B. Ahn, C.G. Park, S.K. Noh et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9: 501–5.
9. Bohanes P. A review of excision repair cross-complementation group 1 in colorectal cancer. Bohanes P., Labonte M.J., Lenz H.J. *Clin. Colorectal Cancer*. 2011; 10: 157–64.

10. Todd RC. Inhibitor of transcription by platinum antitumor compounds. Todd R.C., Lippard SJ. *Mellallomics*. 2009; 1:280–91.

Поступила 13.02.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андрущенко Татьяна Анатольевна (Andrushchenko T.A.),
уч. секретарь ГУ «ИМТ им. Ю.И. Кундиева НАМН», канд.
мед. наук. E-mail: imp-cys@urk. net.

Гончаров Сергей Викторович (Goncharov S.V.),
мл. науч. сотр. отдела общ. и молекулярной патофизиологии
Института физиологии им. А.А. Богомольца. E-mail:
morozless@gmail.com.

Досенко Виктор Евгеньевич (Dosenko V.E.),
зав. отд. общ. и молекулярной патофизиологии Институ-
та физиологии им. А.А. Богомольца, д-р мед. наук, проф.
E-mail: dosenko@biph.kiev.ua.

ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

УДК 616.15 (574.54)

Сабиров Ж.Б., Намазбаева З.И., Жанбасинова Н.М., Цветкова Е.В.

ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ

РГП на ПХВ «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний», ул. Мустафина, 15, Караганда,
Казахстан, 100027

Рассмотрены изменения показателей периферической крови под воздействием взвешенных веществ (PM_{10} и $PM_{2,5}$) атмосферного воздуха у женского населения, проживающего на территории экологического бедствия — Казахской части Приаралья. Выявлены изменения показателей эритроцитарного ряда, показана распространенность данных признаков среди обследуемых женщин. Представлены корреляционные связи между взвешенными веществами (PM_{10} и $PM_{2,5}$) в атмосферном воздухе и показателями крови.

Ключевые слова: Приаралье; экологическое бедствие; гемограмма; состояние здоровья женского населения; взвешенные вещества (PM_{10} и $PM_{2,5}$).

Для цитирования: Сабиров Ж.Б., Намазбаева З.И., Жанбасинова Н.М., Цветкова Е.В. Оценка гематологических показателей женского населения Приаралья. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 8:47–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-47-52>

Sabirov Z.B., Namazbaeva Z.I., Zhanbasinova N.M., Tsvetkova E.V.

EVALUATION OF HEMATOLOGIC PARAMETERS IN FEMALE POPULATION NEAR ARAL SEA

National Center of Labor Hygiene and Occupational Diseases, 15, Mustafina str., Karaganda, Kazakhstan, 100027

The authors considered changes of peripheral blood parameters in female population exposed to suspended substances (PM_{10} and $PM_{2,5}$) in ambient air on ecological disaster territory — Kazakhstan part near Aral sea. RBC changes are revealed, these signs appeared to be prevalent among the females examined, correlation links are strong between the suspended substances (PM_{10} and $PM_{2,5}$) in the ambient air and the blood parameters.

Key words: Aral sea region; ecological disaster; hemogram; health state of female population; suspended substances (PM_{10} and $PM_{2,5}$).

For quotation: Sabirov Z.B., Namazbaeva Z.I., Zhanbasinova N.M., Tsvetkova E.V. Evaluation of hematologic parameters in female population near Aral sea. *Med. truda i prom. ekol.* 2018. 8:47–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-47-52>

В Казахстане продолжает оставаться сложной экологической ситуацией в Приаралье — законодательно признанной зоне экологического бедствия [1]. За последние годы, несмотря на предпринимаемые усилия