

REFERENCES

1. Antoniadou C., Antonopoulos A., Tousoulis D., Marinou K. and Stefanadis C. *European Heart Journal*. 2009 ; 30 : 6-15.
2. Miller A. *Altern. Med. Rev.* 2003 ; 8(1) : 7-19.
3. Keshteli A., Baracos V. and Madsen K. *World J. Gastroenterol.* 2015 ; 21(4) : 1081-1090.
4. Ergü E., Sazci A., Utkan Z. and Canturk N.Z. *Tumor Biology*. 2003 ; 24 (6) : 286-90.
5. Fedorenko Z., Gulak L., Ryzhov A., Gorokh Ye. et al. *Clinical oncology*. 2012 ; 5 (1) : 11-16 (in Ukrainian).
6. Fedorenko Z., Gulak L., Ryzhov A., Gorokh Ye. et al. *Dovkillia ta zdorovia*. 2016 ; 1 : 36-41 (in Russian).
7. Hosseini M., Houshmand M. and Ebrahimi A. *Arch. Med. Sci.* 2011 ; 1 : 134-137.
8. Kumar P., Yadav U. and Rai V. *Meta Gene*. 2015 ; 6 : 72-84.
9. Waseem M., Hussain S., Kumar S., Serajuddin M., Mahdi F. et al. *Biomarkers in Cancer*. 2016 ; 8 : 111-117.
10. Bandazhevski Yu.I. and Dubova N.F. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2017 ; 5 (2) : 130-139.
11. Bandazhevsky Yu.I. and Dubova N.F. *Dovkillia ta zdorovia*. 2017 ; 4 : 27-30 (in Ukrainian).
12. Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Odenbakh L.A. and Efremova I.V. *Pacific Medical Journal*. 2013 ; 4 : 39-43 (in Russian).
13. Williams K.T. and Schalinske K.L. *Biofactors*. 2010 ; 36 : 19-24.
14. Likhtariov I.A., Kovan L.M., Vasilenko V.V. et al. *Zahalnodozymetrychna pasportyzatsiia ta rezultaty LVL-monitorynhu v naselenykh punktakh Ukrainy, yaki zaznaly radioaktyvnoho zabrudnennia pislia Chornobylskoi katastrofy. Dani za 2011 rik. Zbirka 14 [General Dosimetric Certification and Results of LVL-monitoring of the Settlements of Ukraine Suffered from the Radioactive Contamination after the Chernobyl Accident. Data for 2014. Collected Book 10]. Kyiv; 2012 : 99 p. (in Ukrainian).*
15. Libanova E.M. *Demohrafiia ta sozialna ekonomika*. 2011 ; 2 (16) : 3-18.

Надійшло до редакції 21.12.2017

ALLELIC POLYMORPHISM OF THE GENES OF DNA REPAIRATION AND LIKELIHOOD OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY DEVELOPMENT IN MINERS AND WORKERS OF ASBESTOS CEMENT PLANTS IN UKRAINE

Andrushchenko T.A.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ШАХТЕРОВ И РАБОТНИКОВ АСБЕСТОЦЕМЕНТНЫХ ЗАВОДОВ УКРАИНЫ

3

АНДРУЩЕНКО Т.А.

ГУ "Институт медицины труда им. Ю.И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины", г. Киев, Украина

УДК [575.113:577.21 : [622+666.961.006.3] – 057 (477)

Ключевые слова:
молекулярно-генетические маркеры, XRCC1, XRCC3, бронхолегочная патология.

аболення органів дихання від впливу промислових аерозолів займають центральне місце в структурі професійної патології і продовжують залишатися пріоритетною проблемою медицини праці [1].

Важким напрямком молекулярної біології і медицини на сучасному етапі розвитку є розробка молекулярних основ профілактичної медицини, фундаментом якої є генетичний поліморфізм. Відомо декілька десятків генних поліморфізмів, пов'язаних з різними видами систем репарації [2]. Установлено, що порушення в системі контролю над процесами репарації ДНК і апоптозу викликані не тільки генетичними і епігенетичними порушеннями, але і варіабельністю функціонування генів, обумовленої генетичним поліморфізмом [6].

АЛЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕПАРАЦІЇ ДНК ТА ВІРОГІДНІСТЬ РОЗВИТКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ШАХТАРІВ І ПРАЦІВНИКІВ АЗБЕСТОЦЕМЕНТНИХ ЗАВОДІВ УКРАЇНИ
Андрущенко Т.А.
ДУ "Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України", м. Київ

У статті представлено результати дослідження поліморфізму генів репарації ДНК у шахтарів і працівників азбестоцементних заводів з професійно зумовленою бронхолегеневою патологією.

Мета роботи – вивчити розподіл частот генотипів генів XRCC1 (rs25487) і XRCC3 (rs861539) у працівників азбестоцементних заводів та шахтарів для виявлення маркерів ризику розвитку бронхолегеневої патології.

Матеріали та методи. Обстежено працівників азбестоцементних заводів і шахтарів. Методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі визначали генотипи генів репарації ДНК.

Результати дослідження. Встановлено, що генотип XRCC1*AA асоційований з ризиком розвитку бронхолегеневої патології у популяції працівників азбестоцементних заводів і шахтарів України. Встановлено протективну роль генотипу XRCC1*GA щодо ризику розвитку захворювань бронхолегеневої системи у працівників азбестоцементних заводів України.

Ключові слова: молекулярно-генетичні маркери, XRCC1, XRCC3, бронхолегенева патологія.

© Андрущенко Т.А. СТАТТЯ, 2018.

мутагенеза. Поэтому поиск маркеров индивидуальной чувствительности, ассоциированных с БЛП среди полиморфных вариантов генов репарации, представляется актуальным.

Цель работы – изучить распределение частот генотипов генов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) у шахтеров и работников асбестоцементных заводов для выявления маркеров повышенного риска развития бронхолегочной патологии.

В структуре вредных и опасных профессиональных факторов, приводящих к развитию бронхолегочной патологии (БЛП), в наличии те, которые могут обуславливать нарушения в системе репарации ДНК, а именно: промышленные аэрозоли, химические вещества, физические факторы, которые могут обуславливать индукцию

Материалы и методы. В исследование вошли рабочие асбестоцементных заводов (АЦЗ) (n=94) и шахтеры угольных шахт Украины (n=120). Первая категория респондентов исследования – это рабочие АЦЗ, ООО «Балаклеийский шиферный комбинат» и ООО «Краматорский шифер». Их средний возраст составляет

(42,9±6,7) лет, средний вредный стаж – (15,8±4,9) лет. Для сравнительного анализа были сформированы две группы: исследования и контроля. В группу исследования вошли рабочие АЦЗ с БЛП (хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), пневмокониоз), контрольную группу составили работники без БЛП, но их стаж и условия труда были идентичны с группой исследования.

Второй категорией респондентов исследования стали шахтеры из Донецкой, Луганской и Львовской областей Украины. Шахты, на которых они работали, были подобными по горно-геологическим условиям добычи угля. Средний возраст шахтеров – (52,5±7,3) лет, средний подземный стаж – (22,04±5,9) лет. Характеристика групп исследования приведена в таблице 1.

Генетический материал (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли генотипы генов XRCC1 (rs25487), XRCC3 (rs861539). 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. Индивидуальный набор полиморфных вариантов генов способен существенно влиять на адаптационные возможности организма. В связи с этим, активно изучается роль генов репарации ДНК в формировании индивидуальной чувствительности генома к повреждающим мутагенным влияниям [5, 8-10, 12]. Гены эксцизионной репарации оснований (BER – base-excision repair) кодируют белки, принимающие участие в большинстве повреждений ДНК [3, 4, 6, 9, 10]. Для них характерен высокий уровень полиморфизма, который может влиять на индивидуальную чувствительность к действию различных генотоксических агентов.

Ген XRCC1 (x-ray-repair cross-complementing group 1) локализуется на хромосоме 19 (19q13.2), белок которой он кодирует, является регулято-

Таблица 1
Общая характеристика респондентов исследования

Показатель	Величина показателя (M ± m) в группах	
	Контроль	Исследование
Работники АЦЗ	(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 вредный стаж	19,8 ± 5,8	24,4 ± 6,5
Средний возраст начала воздействия вредных факторов	28,7 ± 7,3	32,3 ± 7,3

Таблица 2

Анализ частот генотипов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) в популяции работников асбестоцементных заводов

Группа	n	Частота генотипов, %				p, χ^2
		n	%	n	%	
XRCC1 (rs25487)						
		GG		GA		AA
Исследование	46	20	43,5	19	41,3	7 15,2
Контроль	48	17	35,4	30	62,5	1 2,1
p, χ^2		p ≤ 0,4		p ≤ 0,04; $\chi^2=4,18$		p ≤ 0,02; $\chi^2=5,15$
OR, 95% CI		1,40 (0,56-3,50)		0,56 (0,31-1,02)		8,44 (0,97-19,38)
XRCC3 (rs861539)						
		CC		CT		TT
Исследование	46	18	39,1	23	50	5 10,9
Контроль	48	17	35,4	26	54,2	5 10,4
p, χ^2		p ≤ 0,2		p ≤ 0,6		p ≤ 0,9
OR, 95% CI		0,60 (0,25-1,42)		0,85 (0,35-2,06)		1,05 (0,24-4,59)

ALLELIC POLYMORPHISM OF THE GENES OF DNA REPAIR AND LIKELIHOOD OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY DEVELOPMENT IN MINERS AND WORKERS OF ASBESTOS CEMENT PLANTS IN UKRAINE
Andrushchenko T.A.

State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

The results of the research on the polymorphism of DNA repair genes in miners and workers of asbestos cement plants with the occupationally determined respiratory pathology are presented in the article.

Objective. We studied the distribution of the genotype frequencies of XRCC1 (rs25487) and XRCC3 (rs861539) genes in miners and workers of

asbestos cement plants for the identification of the markers of the risk of the development of bronchopulmonary pathology.

Materials and methods. The workers of asbestos-cement plants and miners were engaged in the study. The real-time polymerase chain reaction was used to determine the genotypes of DNA repair genes.

Results. It was established that the XRCC1*AA genotype was associated with the risk of bronchopulmonary pathology in the population of workers of the asbestos-cement plants and miners of Ukraine. The protective role of the genotype XRCC1*GA in relation to the risk of developing bronchopulmonary system diseases in workers of asbestos-cement plants in Ukraine has been established.

Keywords: molecular-and-genetic markers, XRCC1, XRCC3, bronchopulmonary pathology.

ром системы репарации молекул ДНК. В данном исследовании изучали полиморфизм XRCC1(Arg399Gln), который расположен в 10 экзоне и связан с его центральным доменом, необходимым для активации системы BER. Есть данные, что этот полиморфизм ассоциирован с риском развития рака легких [3, 4]. Ученые Великобритания провели исследования полиморфизма Arg399Gln и Arg194Trp гена XRCC1 методом случай-контроль. Результаты показали, что определенные кодоны XRCC1 399 и 194 могут негативно влиять на предрасположенность к раку легких [11, 12].

Ген XRCC3 принимает участие в процессах репарации двунитевых разрывов ДНК и рекомбинационной репарации ДНК [7, 8]. Его полиморфизм в 7 экзоне XRCC3 приводит к замене аминокислоты в кодоне 241 (Thr241Met), которая может затронуть функцию фермента и взаимодействие с другими белками, вовлеченными в процесс репарации ДНК [9]. Во многих литературных источниках речь идет о существенном снижении риска развития рака легких в европейской популяции для носителей доминантного генотипа XRCC3*CC. Однако исследования данного полиморфизма, проведенные в азиатских популяциях, не выявили достоверной ассоциации между полиморфизмом XRCC3 T241M и развитием рака легких [7, 8, 11].

Для изучения ассоциации определенных генотипов генов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) системы BER с риском развития БЛП были опре-

делены частоты их генотипов. Следует отметить, что полученные значения частот генотипов изучаемых полиморфизмов были близки к популяционным частотам европейской популяции, что, по данным литературы, составляет

□ по гену XRCC1 (rs25487) доминантные гомозиготы — XRCC1*GG – 33%, гетерозиготы XRCC1*GA – 50%, минорные гомозиготы XRCC1*AA – до 17%;

□ XRCC3 (rs861539) доминантные гомозиготы – XRCC3*CC – 53,1%, гетерозиготы XRCC3*CT – 30,1%, минорные гомозиготы XRCC3*TT – 16,8% [7, 8, 11, 12].

У респондентов, представляющих АЦЗ Украины, были определены частоты генотипов гена XRCC1 (rs25487): частота минорных гомозигот

XRCC1*AA в группе исследования составила 15,2%, а в группе контроля – 2,1%. При статистической обработке результатов методом χ^2 было установлено статистически достоверную разницу частот генотипов XRCC1*AA ($\chi^2=5,15$, $p \leq 0,02$). Также была определена ассоциация между генотипом XRCC1*AA и риском развития БЛП в группе исследования (OR=8,44; 95% CI: 0,97-19,38).

В дальнейшем при анализе частот генотипов гена XRCC1 (rs25487) установлено, что частота гетерозигот XRCC1*GA в группе исследования составила 41,3%, в группе контроля – 62,5%. При статистической обработке данных установлена достоверная разница частот генотипов XRCC1*GA между группой с БЛП и группой контроля ($\chi^2=4,18$, $p \leq 0,04$). Вы-

Таблица 3
Анализ частот генотипов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) в популяции шахтеров Украины

Группа	n	Частота генотипов, %						p, χ^2
		n		%		n		
XRCC1 (rs25487)								
		GG		GA		AA		p \leq 0,2
Исследование	44	18	40,9	18	40,9	8	18,2	
Контроль	75	31	41,3	38	50,7	6	8	
p, χ^2		p \leq 0,9		p \leq 0,03;		p \leq 0,009; $\chi^2=2,75$		
OR, 95% CI		0,98 (0,43-2,24)		0,56 (0,31-1,02)		2,56 (0,73-9,13)		
XRCC3 (rs861539)								
		CC		CT		TT		p \leq 0,7
Исследование	43	18	41,9	19	44,2	6	13,9	
Контроль	71	33	46,5	31	43,7	7	9,8	
p, χ^2		p \leq 0,6		p \leq 0,9		p \leq 0,5		
OR, 95% CI		0,83 (0,31-1,91)		1,02 (0,44-2,35)		1,48 (0,40-5,41)		

явлена протективная роль генотипа XRCC1*GA по отношению к риску развития БЛП (OR=0,56; 95% CI: 0,31-1,02).

Данные анализа частот генотипов генов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) у работников АЦЗ представлены в таблице 2.

Проведенный анализ частот изучаемых полиморфизмов показал, что частота минорных гомозигот XRCC1*AA в группе исследования шахтеров составила 18,2%, а в группе контроля – 8%. Была установлена тенденция к статистически достоверной разнице частот генотипов XRCC1*AA между группой исследования и контроля в популяции шахтеров ($\chi^2=2,75$, $p<0,09$). Также определена ассоциация между генотипом XRCC1*AA и риском развития БЛП у шахтеров группы исследования (OR=2,56; 95% CI: 0,73-9,13). Данные анализа частот генотипов генов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) в популяции шахтеров Украины представлены в таблице 3.

Выводы

В результате исследования установлено, что генотип XRCC1*AA ассоциирован с риском развития бронхолегочной патологии в популяции работников асбестоцементных заводов ($\chi^2=5,15$, $p<0,02$; OR=8,44; 95% CI: 0,97-19,38) и шахтеров Украины ($\chi^2=2,75$, $p<0,09$; OR=2,56; 95% CI: 0,73-9,13). Установлено, что носители генотипа XRCC1*GA имеют относительную резистентность к риску развития заболеваний бронхолегочной системы в популяции работников асбестоцементных заводов Украины ($\chi^2=4,18$, $p<0,04$; OR=0,56; 95% CI: 0,31-1,02).

ЛИТЕРАТУРА

1. Профессиональные заболевания органов дыхания (Национальное руководство) / под ред. Измерова Н.Ф., Чучалина А.Г. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 119-148.

2. Кузьмина Л.П. Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности к профессиональным вредностям. *Профессиональный риск для здоровья работников (руководство)* / под ред. Измерова Н.Ф., Денисова Э.Н. Москва : Тривант, 2003. С. 329-334.

3. Hao B., Miao X., Li Y., Zhang X., Sun T. et al. A novel T-77C polymorphism in DNA repair gene XRCC1 contributes to diminished promoter activity and increased risk of non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 3613-3620.

4. Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., Schär P., Barnes D.E., Lindahl T. Reconstitution of DNA base excision repair with purified human proteins: Interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J*. 1996. Vol. 15. P. 6662-6670.

5. Kuschel B., Auranen A., McBride S., Novik K.L., Antoniou A. et al. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet*. 2002. № 11. P. 1399-1440.

6. Pavanello S., Clonfero E. *G Ital Med Lav Ergon*. 2004. Vol. 26 (4). P. 311-321 (in Italian).

7. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I. N.M. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Biological Epidemiology*. 2009. Vol. 169 (4). P. 505-514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

8. Shin A., Lee K.M., Ahn B., Park C.G., Noh S.K. et al. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008. № 9. P. 501-505.

9. Tebbs R.S., Zhao Y., Tucker J.D., Scheerer J.B., Siciliano M.J. et al. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. Vol. 92. P. 6354-6358.

10. Thacker J., Zdzienicka M.Z. The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst.)*. 2004. № 3. P. 1081-1090.

11. Wang Y., Yang H., Li H., Li L., Wang H. et al. Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett*. 2009. Vol. 285. P. 134-140.

12. Zienolddiny S., Campa D., Lind H. et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of

non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*. 2006. Vol. 27. № 3. P. 560-567.

REFERENCES

1. Izmerov N.F. and Chuchalin A.G. (eds.) *Professionalnye zabolevaniya organov dykhaniya (Natsionalnoe rukovodstvo) [Occupational Diseases of Respiratory Organs (National Guide)]*. Moscow : GEOTAR-Media; 2015 : 119-148 (in Russian).

2. Kuzmina L.P. *Biokhimicheskie i geneticheskie pokazateli individualnoi chuvstvitelnosti k professionalnym vrednostiam [Biochemical and Genetic Parameters of Individual Sensitivity to the Occupational Hazards]*. In : *Professionalnyi risk dlia zdorovia rabotnikov (rukovodstvo) [Occupational Risk to the Health of the Workers (Guide)]*. N.F. Izmerov and E.N. Denisov (eds.). Moscow : Trovant ; 2003 : 329-334 (in Russian).

3. Hao B., Miao X., Li Y., Zhang X., Sun T. et al. *Oncogene*. 2006 ; 25 : 3613-3620.

4. Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., Schär P., Barnes D.E. and Lindahl T. *EMBO J*. 1996 ; 15 : 6662-6670.

5. Kuschel B., Auranen A., McBride S., Novik K.L., Antoniou A. et al. *Hum Mol Genet*. 2002 ; 11 : 1399-1440.

6. Pavanello S. and Clonfero E. *G Ital Med Lav Ergon*. 2004 ; 26 (4) : 311-321 (in Italian).

7. Rodriguez S., Gaunt T.R. and Day I.N.M. *American Journal of Biological Epidemiology*. 2009 ; 169 (4) : 505-514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

8. Shin A., Lee K.M., Ahn B., Park C.G., Noh S.K. et al. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2008 ; 9 : 501-505.

9. Tebbs R.S., Zhao Y., Tucker J.D., Scheerer J.B., Siciliano M.J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995 ; 92 : 6354-6358.

10. Thacker J. and Zdzienicka M.Z. *DNA Repair (Amst.)*. 2004 ; 3 : 1081-1090.

11. Wang Y., Yang H., Li H., Li L., Wang H., Liu C. and Zheng Y. *Cancer Lett*. 2009 ; 285 : 134-140.

12. Zienolddiny S., Campa D., Lind H., Ryberg D., Skaug V., Stangeland L., Phillips D.H., Canzian F. and Haugen A. *Carcinogenesis*. 2006. Vol. 27. № 3. P. 560-567.

Надійшло до редакції 18.01.2018