

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 323 (2017), 135 – 143

Z. A. Berkimbayeva, F. T. Muratova, K. B. Djantayeva, O. G. Cherednichenko,
O. Sapargali, A. S. Amirgalieva, S. E. Abdikerim, A. V. Perfilyeva, S. A. Kasimuratova,
G. S. Zhunussova, L. B. Dzhanugurova, B. O. Bekmanov, E. M. Khussainova

«Institute of General Genetics and Cytology» CS MES RK, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: khussainova@mail.ru bobekman@rambler.ru

**INFLUENCE OF ANTHROPOGENIC POLLUTANTS
ON GENOMIC DAMAGES IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES
IN HUMAN POPULATION OF MANGYSTAU OBLAST:
ASSOCIATION WITH POLYMORPHISMS OF DNA REPAIR
AND DETOXIFICATION GENES**

Abstract. Cytogenetical and molecular genetical analysis of human population of three settlements of Mangystau region: Aktau, Fort-Shevchenko and Zhanaozen was carried out. Cytogenetical analysis demonstrated whole range of chromosomal aberrations in studied population, wherein the highest level of genomic damages was revealed in population of Fort-Shevchenko. Molecular genetic analysis demonstrated the increased frequency of deletion polymorphisms of detoxifying genes (*GSTT1/GSTM1*) in human population of Zhanaozen and Aktau cities. Comparative analysis did not reveal the significant association of metabolizing (*GSTT1, GSTM1*) and DNA repair genes (*XRCC1* Arg³⁹⁹ Gln) polymorphisms with genomic damages in peripheral blood lymphocytes in human population of Mangystau region.

Keywords: genetic polymorphism, DNA repair, xenobiotic detoxification system, chromosome aberrations, Caspian region.

УДК 575.1/2:574.2

З. А. Беркимбаева, Ф. Т. Муратова, К. Б. Джантаева, О. Г. Чередниченко, О. Сапаргали,
А. С. Амиргалиева, С. Е. Абдикерим, А. В. Перфильева, С. А. Касимуратова,
Г. С. Жунусова, Л. Б. Джансугурова, Б. О. Бекманов, Э. М. Хусанова

РГП «Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан

**ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ
НА ГЕНОМНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НАСЕЛЕНИЯ
МАНГЫСТАУСКОЙ ОБЛАСТИ: ОЦЕНКА ВКЛАДА
ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ**

Аннотация. Проведены цитогенетические и молекулярно генетические исследования людей, проживающих в трех населенных пунктах Мангыстауской области: г. Актау, г. Форт Шевченко, г. Жанаозен. Цитогенетический анализ показал, что у обследованных людей наблюдается весь спектр хромосомных нарушений, при этом самый высокий уровень частоты хромосомных aberrаций определен у жителей г. Форт-Шевченко. В результате молекулярно-генетического анализа установлено, что высокая частота делеции по генам детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) наблюдается у жителей г. Жанаозен и у жителей г. Актау.

Проведенный ассоциативный анализ не выявил достоверной связи индивидуальных генотипов генов детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) и репарации ДНК (*XRCC1* Arg³⁹⁹Gln) с частотой хромосомных нарушений в популяции Мангистауской области.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, репарация ДНК, система детоксикации ксенобиотиков, абберации хромосом, Прикаспийский регион.

Мангистауская область относится к региону, где наиболее остро стоят экологические проблемы, усугубляемые интенсивным развитием промышленного производства по переработке нефти и газа. В последние годы в результате наблюдений было установлено, что в выбросах промышленных предприятий Мангистауской области содержится более 35 вредных веществ, 13 из которых относятся к I и II классам опасности [1]. На сегодняшний день известно, что структура заболеваний зависит от качественного состава выбросов и вида промышленности. Так, при воздействии выбросов предприятий цветной металлургии отмечается более высокая заболеваемость со стороны органов сердечно-сосудистой системы. На легочную патологию в большей мере влияют выбросы предприятий черной металлургии и энергетических установок. В районах расположения химической и нефтехимической промышленности широко распространены аллергические заболевания (дерматиты, астмодные бронхиты, бронхиальная астма и т.п.) [2].

Проспективные эпидемиологические исследования показали, что высокий уровень цитогенетических повреждений в лимфоцитах периферической крови может быть связан с повышенным риском развития ряда патологических состояний, включая онкологические заболевания, и, как следствие, приводить к преждевременной смерти [3]. Более того, данная ассоциация была установлена вне зависимости от влияния внешних генотоксических агентов, таких как курение и вредные производственные факторы. Предполагается, что индивидуальные генетические особенности, отвечающие за развитие предрасположенности к различным патологиям, также могут влиять на уровень хромосомных нарушений (геномная нестабильность) [4].

Большая часть исследований геномной нестабильности посвящена изучению полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, защитных систем репарации ДНК, контроля клеточного цикла и антиоксидантной защиты, являющихся показателями наследственной индивидуальной чувствительности. Несмотря на то, что полиморфизм данных генов обладает низким фенотипическим проявлением, тем не менее данные полиморфизмы могут изменять взаимодействие внутренних и средовых генотоксических агентов, приводя к ДНК повреждениям в клетках мишенях и, в последующем, к развитию болезни. Известно, что широко распространенные полиморфные аллели отвечают за незначительные изменения каталитической активности ферментов и на уровне отдельно взятого организма риск развития патологии низкий. Однако, учитывая частоту распространения полиморфных аллелей, число заболевших индивидов в общей популяции может быть внушительным [5].

Глутатион-S-трансферазы (GST) – это семейство ферментов, катализирующих процессы детоксикации различных ксенобиотиков и канцерогенов, поступающих в организм. «Нулевые» аллели генов *GSTM1* и *GSTT1*, образованные вследствие обширных делеций в структурных частях генов и, приводящие к полному отсутствию белкового продукта, широко распространены в популяциях человека. Установлено, что полиморфизмы данных генов ассоциированы с предрасположенностью к образованию генетических повреждений в популяциях, подвергнутых влиянию различных канцерогенов, например таких, как бензол, полициклические ароматические углеводы, стирол, оксид стирола и окись этилена [6].

Ключевыми составляющими индивидуальной чувствительности к неблагоприятным факторам среды являются гены системы репарации ДНК. Ген *XRCC1* (перекрестно-комплементарная группа репарации радиационных повреждений 1) является важным компонентом репарации путем эксцизии основания. В настоящее время известно более 60 подтвержденных единичных нуклеотидных полиморфизмов *XRCC1*, среди которых около 30 вариантов локализованы в экзонах или промоторных регионах. Наиболее хорошо изученным полиморфизмом является Arg³⁹⁹Gln в экзоне 10 (rs25487). Известно, что аллель Arg³⁹⁹Gln характеризуется снижением восстановительной способности индивидов, имеющих этот аллель, характеризуются повышенной частотой хромосомных разрывов на клетку и, соответственно, такие индивиды являются более чувствительными к воздействию химически индуцированных генетических повреждений [7].

Целью данной работы явилось изучение влияния полиморфизмов генов репарации ДНК и детоксикации ксенобиотиков на геномные повреждения в лимфоцитах периферической крови населения Мангыстауской области.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужила периферическая кровь жителей Мангыстауской области из 3-х региональных зон:

- 1) Точка №1 - г.Актау;
- 2) Точка №2 - г.Форт Шевченко (в качестве внутреннего контроля);
- 3) Точка №3 - г.Жанаозен.

При цитогенетическом исследовании нами был использован внешний контроль - ранее полученные данные по цитогенетическому обследованию населения из Алматинской области п.Таусугур. В результате организованных мероприятий по сбору биоматериала были взяты образцы периферической крови от 74 человек со всех вышеуказанных населенных пунктов. Согласно анкетным данным, по национальному составу все три группы однородны и представлены лицами казахской национальности (100%). В таблице 1 отражены репрезентативные данные по возрастному и гендерному составу исследуемых групп.

Таблица 1 – Возрастно – половой состав исследуемых групп

Населенный пункт	Всего человек	Муж., чел. (%)	Жен., чел. (%)	Годы рождения (средний возраст)
г.Актау	25	5 (20%)	20 (80%)	1939-1996 (47,76±1,45)
г.Форт-Шевченко	25	-	25 (100%)	1964-1996 (38,16±1,57)
г.Жанаозен	24	-	24 (100%)	1966-1996 (30,58±1,70)

Средний возраст в группах составил для г.Актау 47,76±1,45, для г.Жанаозен 30,58±1,70 и для г.Форт-Шевченко 38,16±1,57. Достоверность сходства по возрастному параметру, определенная с помощью критерия Стьюдента, в контрольной (г.Форт Шевченко) и опытных группах (г.Актау и г.Жанаозен) следующая: для г.Актау $t_{sr}=4,8$; $P<0,001$; для г.Жанаозен $t_{sr}=3,28$; $P<0,01$. Средний возраст людей во всех группах не превышает 50 лет.

Анализ анкетных данных исследуемых групп людей из 3-х населенных пунктов Мангыстауской области (г.Актау, г.Жанаозен, г.Форт-Шевченко) показал, что в выборках из г.Жанаозен и г.Форт-Шевченко представлены только женщины (100%), в выборке из г.Актау 80% женщин и 20% мужчин.

В отношении медицинского статуса группы неоднородны и наибольший процент больных людей представлен в группе из г.Форт-Шевченко (40%), причем больше всего людей в данной группе страдают заболеванием щитовидной железы – гипотиреозом (16%). Данные на наличие или отсутствие вредных привычек у представителей исследуемых когорт показали, что все исследуемые люди являются некурящими и не употребляющими крепкие алкогольные напитки.

Культивирование лимфоцитов и приготовление препаратов проводили по методике, описанной нами ранее [8]. При анализе метафазных пластинок определяли число клеток с абберациями, а также число и тип аббераций на 100 проанализированных метафаз. При изучении частоты хромосомных аббераций проанализировано 5837 метафазных пластинок, полученных от 74 человек. При анализе полученных данных использовали стандартные методы статистического анализа [9].

Выделение геномной ДНК из образцов крови проводилось с использованием набора реагентов *QIAamp DNA MiniKit* (Qiagen, США) и (*ThermoScientific*, США) согласно инструкциям производителей.

Генотипирование *GSTM1* и *GSTT1* аллелей проводили в мультиплексном режиме ПЦР с использованием специфических праймеров. Определение полиморфных аллелей гена *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln проводилось методом ПЦР-ПДРФс последующим рестрикционным анализом с использованием рестриктазы *NciI* (*ThermoScientific*, США)[10].

Результаты исследования и их обсуждение

Цитогенетический анализ. Признанным маркером, отражающим мутагенное воздействие среды на организм, является спонтанный уровень хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови [11]. Нами было проанализировано 5837 метафазных пластинок, полученных от 74 человек, проживающих в 3-х региональных зонах Мангистауской области (г. Актау, г. Форт-Шевченко, г. Жанаозен). В качестве внешнего контроля мы рассматривали ранее полученные данные по цитогенетическому обследованию населения из Алматинской области п. Таусугур [12].

Согласно данным, представленным в таблице 2, среднегрупповая частота хромосомных aberrаций в выборке из г. Актау составила - $1,08 \pm 0,28\%$; в выборке из г. Форт - Шевченко - $1,95 \pm 0,29\%$, и в выборке из г. Жанаозен - $1,60 \pm 0,26\%$, соответственно. Согласно нашим данным, частота хромосомных aberrаций у населения п. Таусугур составляет $0,87 \pm 0,1\%$ [12].

Таблица 2 – Частота aberrаций хромосом у обследованных жителей 4-х населенных пунктов

Населенный пункт Мангистауской области	Обследовано лиц	Средний возраст	Изучено метафаз	Число метафаз с aberrантными хромосомами	Частота aberrантных клеток, %
Точка №1 – г. Актау	25	47,76 $\pm$ 1,45	1393	15	1,08 $\pm$ 0,28
Точка №2 - г. Форт- Шевченко	25	38,16 $\pm$ 1,57	2200	43	1,95 $\pm$ 0,29
Точка №3 - г. Жанаозен	24	30,58 $\pm$ 1,70	2244	36	1,60 $\pm$ 0,26
Всего	74		5837	94	
Внешний контроль					
Точка №4 - п. Таусугур	41	46,94 $\pm$ 1,65	8500	74	0,87 $\pm$ 0,1

Во всех трех исследуемых точках общая частота хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови выше частоты aberrантных клеток, что свидетельствует о наличии в клетках более одной aberrации. Полученные превышения частоты хромосомных aberrаций могут рассматриваться как результат негативного влияния загрязнителей среды на структуру генетического аппарата клеток жителей Прикаспийского региона.

Спектральный анализ структурных нарушений хромосом показал преобладание частоты хроматидных повреждений, что подтверждает факт повышенной техногенной нагрузки химической природы на исследуемые мониторинговые зоны Прикаспия.

Таблица 3 – Спектр повреждений хромосом у жителей Мангистауской области и контрольной популяции

Тип aberrаций	Мангистауская область			Внешний контроль
	Точка №1 (г. Актау)	Точка № 2 (г. Форт-Шевченко)	Точка №3 (г. Жанаозен)	Точка №4 (п. Таусугур)
Хроматидные пробелы	0,29 $\pm$ 0,14	0,27 $\pm$ 0,11	0,71 $\pm$ 0,18	0,68 $\pm$ 0,09
Хроматидные разрывы	0,50 $\pm$ 0,19	0,55 $\pm$ 0,16	0,36 $\pm$ 0,13	0
Одиночные фрагменты	0,07 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,08	0,27 $\pm$ 0,11	0
Хроматидные обмены	0	0,14 $\pm$ 0,08	0	0
<i>Всего aberrаций хроматидного типа, %</i>	<i>0,86$\pm$0,25</i>	<i>1,09$\pm$0,22</i>	<i>1,34$\pm$0,24</i>	<i>0,68$\pm$0,09</i>
Хромосомные пробелы	0	0,23 $\pm$ 0,10	0,09 $\pm$ 0,06	0
Хромосомные разрывы	0,07 $\pm$ 0,07	0,23 $\pm$ 0,10	0,04 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,05
Парные фрагменты	0,22 $\pm$ 0,13	0,14 $\pm$ 0,08	0,18 $\pm$ 0,09	0
Дицентрики	0	0,41 $\pm$ 0,14	0,04 $\pm$ 0,04	0
<i>Всего aberrаций хромосомного типа, %</i>	<i>0,29$\pm$0,14</i>	<i>1,0$\pm$0,21</i>	<i>0,36$\pm$0,13</i>	<i>0,19$\pm$0,05</i>
Всего aberrаций	16	46	38	74
Частота aberrаций, %	1,15 $\pm$ 0,28	2,09 $\pm$ 0,3	1,69 $\pm$ 0,26	0,87 $\pm$ 0,1
Число изученных метафаз	1393	2200	2244	8500
Частота клеток с aberrациями	1,08 $\pm$ 0,28	1,95 $\pm$ 0,29	1,60 $\pm$ 0,26	0,87 $\pm$ 0,1

Так, сравнительные уровни хроматидных нарушений в рассматриваемых группах распределились следующим образом: п.Таусугур (0,68%) <г.Актау (0,86%) << г.Форт-Шевченко (1,09%) <<<г. Жанаозен (1,34%). Средняя частота хроматидных аномалий в г.Жанаозен показывает достоверное двукратное увеличение по сравнению с внешним контролем ($t_{st}=2,5$; $P<0,05$).

Однако следует отметить, что структурные нарушения хромосомного типа также превышают данные показатели внешнего контроля (п.Таусугур). Более того, у жителей г.Форт-Шевченко этот показатель составил 1,0%, что в среднем, более чем в три раза выше в сравнении с другими тремя точками ($t_{st}=3$; $P<0,01$). Спектральный анализ цитогенетических нарушений выявил, что среди аббераций хромосомного типа преобладают дицентрические хромосомы, что может свидетельствовать о том, что жители исследуемых регионов также подвергаются воздействию факторов радиационной природы.

Молекулярно-генетический анализ. В зависимости от природы химических соединений, входящих в состав загрязнителей конкретной территории, может меняться степень риска, связанная с генетическим полиморфизмом. Кроме того, на эффекты генов способны оказывать влияние различие частот аллелей в разных популяциях и другие факторы. Важнейшую роль в защите генома клетки от воздействия генотоксикантов играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК, такие как *GSTM1*, *GSTT1* и *XRCC1*.

Для определения влияния полиморфизмов генов репарации ДНК и детоксикации ксенобиотиков на геномные повреждения у населения Мангыстауской области нами был проведен молекулярно-генетический анализ делеционного полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1* и однонуклеотидный полиморфизм гена *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln. Процентное соотношение распределения генотипов изучаемых нами генов в исследуемых популяциях представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение исследованных генотипов у населения трех изученных населенных пунктов Мангыстауской области

Генотипы	г.Актау, % (чел.)	г.Форт-Шевченко, % (чел.)	г.Жанаозен, % (чел.)
<i>GSTT1</i>			
+/,+/-	50 % (11)	58 % (14)	30 % (6)
-/-	50 % (11)	42 % (10)	70 % (14)
<i>GSTM1</i>			
+/,+/-	27 % (6)	54 % (13)	30 % (6)
-/-	73 % (16)	46 % (11)	70 % (14)
Комбинации генотипов генов <i>GSTM1/GSTT1</i>			
<i>GSTT1</i> (+/,+/-) и <i>GSTM1</i> (+/,+/-)	9% (2 чел.)	29% (7 чел.)	5% (1 чел.)
<i>GSTT1</i> (+/,+/-) и <i>GSTM1</i> (-/-)	41% (9 чел.)	29% (7 чел.)	25% (5 чел.)
<i>GSTT1</i> (-/-) и <i>GSTM1</i> (+/,+/-)	18% (4 чел.)	25% (6 чел.)	25% (5 чел.)
<i>GSTT1</i> (-/-) и <i>GSTM1</i> (-/-)	32% (7 чел.)	17% (4 чел.)	45% (9 чел.)
Всего человек по комбинациям генотипов <i>GSTM1/GSTT1</i>	22	24	20
<i>XRCC1</i> кодон 399			
Arg/Arg	50% (10 чел.)	60% (15 чел.)	65% (15 чел.)
Arg/Gln	40% (8 чел.)	28% (7 чел.)	22% (5 чел.)
Gln/Gln	10% (2 чел.)	12% (3 чел.)	13% (3 чел.)

Частота -/- генотипа гена *GSTT1* у жителей г.Актау составляет 50%, у жителей г.Форт-Шевченко - 42%, у жителей г.Жанаозен- 70%, а частота нулевого генотипа гена *GSTM1*-73%, 46% и 70% соответственно. Наименьшее количество носителей «нулевых» генотипов (-/-)*GSTT1* и *GSTM1* наблюдается среди жителей г.Форт-Шевченко (42% и 46% соответственно). Согласно

литературным данным, число людей, гомозиготных по делетированному аллелю гена *GSTM1*, составляет 40–60% среди европеоидов, 27–35% среди негроидов и 32–53% среди монголоидов. Гомозиготными по делетированному аллелю гена *GSTT1* являются 15–30% европеоидов, 22–29% негроидов и 38–58% монголоидов [13]. Видно, что у жителей г. Актау и г. Жанаозен частота встречаемости делеционных генотипов обоих генов гораздо выше, чем в других популяциях.

Поиск генетических маркеров является наиболее информативным, когда в анализ включается исследование комбинаций генотипов по полиморфным системам. Для этого нами было рассмотрено распределение генотипов с учетом обоих генов у людей, проживающих в трех изученных точках Мангистауской области. Как видно из данных, представленных в таблице 4, высокая частота «нулевых» генотипов по обоим генам отмечена у жителей г. Жанаозен (45%) и г. Актау (32%), а у жителей г. Форт-Шевченко общая сумма частот «нулевых» вариантов минимальна и более чем в два раза ниже по сравнению с г. Жанаозен. Доля *GST*-положительных генотипов в популяции г. Форт-Шевченко составила 29% и почти в 6 раз выше, чем в популяции г. Жанаозен (5%).

Для «нулевых» вариантов *GST* генов показана предрасположенность к развитию тех видов заболеваний, для которых имеет огромное значение связь с мутагенными факторами (особенно курением, потреблением алкоголя, профессиональным вредом и пищевыми злоупотреблениями) [14, 15].

Система репарации ДНК является первым барьером на пути возникновения геномной нестабильности и канцерогенеза под действием мутагенов. В этой связи изучение вклада генов репарации ДНК в формирование индивидуальной чувствительности генома к повреждающим мутагенным воздействиям является крайне важным. Для анализа состояния репарационных систем организма у жителей Мангистауской области был изучен полиморфизм гена *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln, участвующего в репарации односторонних разрывов ДНК.

Согласно полученным данным, во всех трех населенных пунктах Мангистауской области распределение генотипов *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln имеет схожую частоту. Так, наблюдается преобладание гомозигот по нормальному аллелю (Arg/Arg) у жителей г. Актау - 50%, г. Форт-Шевченко - 60% и г. Жанаозен - 65%.

Анализ литературных данных показал крайне неоднозначное влияние исследованных полиморфизмов на развитие патологических состояний. Так, предполагается, что изменения в полиморфном локусе *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln могут предрасполагать их носителей к ряду онкологических заболеваний, например раку легкого, молочной железы, толстого кишечника и пищевода, но в то же время защищают от аденокарциномы колоректальной области и рака кожи немеланомной природы, а также являются индифферентными по отношению к другим видам онкологических заболеваний: раку желудка, полости рта и желчного пузыря [16].

Анализ ассоциации индивидуальных генотипов с индукцией хромосомных мутаций. Для оценки относительного риска индукции хромосомных мутаций у лиц определенного генотипа исследуемых генов детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) и репарации ДНК (*XRCC1* Arg³⁹⁹Gln) проведен анализ связи генотипа с частотой хромосомных мутаций. Для этого были выделены индивиды, имеющие низкую частоту хромосомных мутаций (менее 3%) и высокую частоту хромосомных мутаций (более 3%). С учетом этого разделения проводили оценку степени риска по всем имеющимся образцам Мангистауской области. Результаты данного анализа суммированы в таблице 5 и 6.

Таблица 5 – Ассоциация индивидуальных генотипов по гену *XRCC1* Arg³⁹⁹Gln с индукцией хромосомных мутаций (ХМ) у жителей Мангистауской области

Ген	Генотип	Низкая частота ХМ (менее 3%), чел., (%)	Высокая частота ХМ (более 3%), чел., (%)	OR	CI (95%)	P
		N=54	N=10			
<i>XRCC1</i> Arg ³⁹⁹ Gln	Arg/Arg	32 (59%)	5 (50%)	0,69	0,18 - 2,66	0,738
	Arg/Gln	15 (28%)	4 (40%)	1,73	0,43 - 7,02	
	Gln/Gln	7 (13%)	1 (10%)	0,75	0,08 - 6,82	

В результате анализа частоты хромосомных aberrаций в зависимости от различных генотипов гена репарации ДНК *XRCC1*Arg³⁹⁹Gln было показано, что на частоту хромосомных нарушений (более 3%) может оказывать влияние гетерозиготный генотип Arg/Gln, однако, полученные данные являются статистически недостоверными (OR=1,73; CI 95%= 0,43 - 7,02; $\chi^2=0,609$; P=0,738) и носят, таким образом, случайный характер.

Аналогичные данные получены при анализе частоты хромосомных aberrаций в зависимости от различных генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*), также не выявил достоверных ($P>0,05$) различий между контрольной (менее 3% aberrаций) и опытной (более 3% aberrаций) группами (таблица 6).

Таблица 6 – Ассоциация индивидуальных генотипов по генам *GSTT1* и *GSTM1* с индукцией хромосомных мутаций (ХМ) у жителей Мангистауской области

Ген	Генотип	Низкая частота ХМ (менее 3%), чел., (%)	Высокая частота ХМ (более 3%), чел., (%)	$t_{st}(P)$
		N=53	N=9	
<i>GSTT1</i>	+/, +/-	24 (45%)	4 (44%)	0,034 (0,978)
	-/-	29 (55%)	5 (56%)	0,032 (0,980)
<i>GSTM1</i>	+/, +/-	21 (40%)	3 (33%)	0,263 (0,836)
	-/-	32 (60%)	6 (67%)	0,230 (0,856)

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверной ассоциации индивидуальных генотипов генов детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) и репарации ДНК (*XRCC1*Arg³⁹⁹Gln) с частотой хромосомных нарушений в популяции Мангистауской области. Мы предполагаем, что это связано с недостоверным объемом исследуемых нами выборок.

В литературе имеется большое количество данных, показывающих связь генетического полиморфизма с цитогенетическими нарушениями у лиц, контактирующих с потенциальными мутагенами и канцерогенами окружающей среды [17-22]. Однако в виду небольших объемов исследуемых выборок проведенный ассоциативный анализ не выявил достоверной связи индивидуальных генотипов генов детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) и репарации ДНК (*XRCC1*Arg³⁹⁹Gln) с частотой хромосомных нарушений в популяции Мангистауской области. Тем не менее цитогенетический анализ жителей Мангистауской области показал повышенный, по сравнению с внешним контролем, уровень цитогенетических нарушений. Особенно настораживает тот факт, что участок природоохранной территории – г.Форт-Шевченко, определенный нами в качестве эталона внутреннего контроля, достоверно превышал сравниваемые показатели как в общей структуре нарушений, так и по отдельным видам хромосомных aberrаций. Высокий выход цитогенетических аномалий и отсутствие цитогенетических и других необходимых для сравнительного анализа данных по городу, ставит вопрос необходимости разработки и проведения полноценного медико-биологического и токсико-генетического скрининга жителей этого населенного пункта и всего региона в целом.

Источник финансирования исследований. Работа была выполнена в рамках НТП – О.0685 по теме: «Определение воздействия техногенных факторов на генетический статус населения зон Прикаспия», финансируемой Государственным учреждением «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан» на 2015–2017 гг.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Утесинов Б.Б. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды и здоровья населения региона нефтегазового комплекса Мангистауской области: диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.00.07. Республика Казахстан, Алматы, –2008. – 186с.
- [2] Сембаев Ж.Х., Русяев М.В., Федорова И.А., Джакулаев Ж.Ж. Сравнительная оценка загрязнения атмосферного воздуха г.Жанаозен в теплый и холодный периоды года // Медицина и экология. –2012. – №4(65). – С.245-246.
- [3] Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries // Carcinogenesis. –2008. – №29. – P.1178-1183.

- [4] Zijno A., Verdina A., Galati R. et al. Influence of DNA repair polymorphisms on biomarkers of genotoxic damage in peripheral lymphocytes of healthy subjects // *Mutation Res.* – 2006. – №600(1-2). – P.184-192.
- [5] Iannarcovai G., Bonassi S., Botta A. et al. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: A review of the literature // *Mutation Research.* – 2008. – №658. – P.215-233.
- [6] Rossi A.M., Hansteen I.L., Skjelbred C.F. et al. Association between frequency of chromosomal aberrations and cancer risk is not influenced by genetic polymorphisms in *GSTM1* and *GSTT1* // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – №117(2). – P.203-208.
- [7] Ma W.Q., Han X.Q., Wang X. et al. Associations between *XRCC1* Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2016. – №11(11). – P.e0166961.
- [8] Чередниченко О.Г. Стабильные aberrации хромосом, индуцированные различными дозами γ -излучения и при длительном культивировании лимфоцитов // *Вестник КазНУ.* – 2011. – №1. – С.49-54.
- [9] Плохинский Н.А. Алгоритмы в биометрии. – М., 1967. – 82с.
- [10] Zhunussova G., Zhunusbekova B., Djansugurova L. Association between glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and colorectal cancer risk in patients from Kazakhstan // *Clin. Lab.* – 2015. – №61(1-2). – P.161-168.
- [11] Макенова А.М., Мушоряпова Ю.А., Суйналиева Г.У. Влияние окружающей среды на состояние здоровья населения города Актау // *Медицина и экология.* – 2012. – №4(65). – С.180-181.
- [12] Губицкая Е.Г., Чередниченко О.Г., Байгушикова Г.М., Ахматуллина Н.Б. Цитогенетический статус жителей Алматинской области // *Вестник КазНУ. Серия биологическая.* – 2007. – №2. – С.86-90.
- [13] Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* – 2011. – Т.15, №3. – С.448-461.
- [14] Gómez-Martín A., Hernández A.F., Martínez-González L.J. et al. Polymorphisms of pesticide-metabolizing genes in children living in intensive farming communities // *Chemosphere.* – 2015. – Vol.139. – P.534-540.
- [15] Santovito A., Cervella P., Delpero M. Baseline frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of healthy individuals living in Turin (North-Western Italy): assessment of the effects of age, sex and GSTs gene polymorphisms on the levels of genomic damage // *Ann. Hum. Biol.* – 2015. – Vol.24. – P.1-10.
- [16] Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg³⁹⁹Gln гена репарации ДНК *XRCC1* с риском развития лимфом высокой степени злокачественности // *Гематол. и трансфузиол.* – 2013. – Т.58, №1. – С.10-14.
- [17] Минина В.И. Генетический полиморфизм и хромосомные aberrации, индуцированные радиацией // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – №3. – С.5-7.
- [18] Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K. et al. Assessment of exposure to butadiene in the process industry // *Toxicology.* – 1996. – Vol.113. – P.77-83.
- [19] Sram R.J. Effect of glutathione S-transferase M1 polymorphisms on biomarkers of exposure and effects // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – Vol.106, №1. – P.231-239.
- [20] Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms // *Toxicol. Lett.* – 2004. – Vol.149. – P.309-334.
- [21] Hoyos-Giraldo L.S., Carvajal S., Cajas-Salazar N. et al. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes // *Mutation Research / Fundamental and Modular Mechanisms of Mutagenesis.* – 2009. – Vol.666. – P.8-15.
- [22] Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Ильинских Е.Н. и др. Разработка новых генетических критериев профессионального отбора трудовых ресурсов для работы на нефтепромыслах Сибири // *В мире научных открытий.* – 2011. – №4(16). – С.323-329.

REFERENCES

- [1] Utesinov B.B. Hygienic assessment of the environment and public health in the region of oil and gas complex of Mangistau region: The dissertation ... the candidate of medical sciences: 14.00.07. Kazakhstan, Almaty, 2008. 186 p. (in Russ.).
- [2] Sembaev Zh. H., Rusjaev M. V., Fedorova I. A., Dzhakulaev Zh. Zh. (2012) Comparative analysis of atmospheric air pollution in Zhanaozen during the warm and cold seasons // *Medicine and ecology.* – 2012. – № 4 (65). – P.245-246. (in Russ.)
- [3] Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries // *Carcinogenesis.* – 2008. – №29. – P.1178-1183.
- [4] Zijno A., Verdina A., Galati R. et al. Influence of DNA repair polymorphisms on biomarkers of genotoxic damage in peripheral lymphocytes of healthy subjects // *Mutation Res.* – 2006. – № 600(1-2). – P.184-92.
- [5] Iannarcovai G., Bonassi S., Botta A. et al. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: A review of the literature // *Mutation Research.* – 2008. – №658. – P.215-233.
- [6] Rossi A.M., Hansteen I.L., Skjelbred C.F. et al. Association between frequency of chromosomal aberrations and cancer risk is not influenced by genetic polymorphisms in *GSTM1* and *GSTT1* // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – №117(2). – P.203-208.
- [7] Ma W.Q., Han X.Q., Wang X. et al. Associations between *XRCC1* Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2016. – №11(11). – P.e0166961.
- [8] Cherednichenko O.G. Stable chromosomal aberrations induced by different doses of γ -radiations and during the long term lymphocytes cultivation // *Vestnik KazNU.* – 2011. – № 1. – P.49-54. (in Russ.)
- [9] Plokhinskiy N.A. Algorithm in biometrics. – M., 1967. – 82 p. (in Russ.).
- [10] Zhunussova G., Zhunusbekova B., Djansugurova L. Association between glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and colorectal cancer risk in patients from Kazakhstan // *Clin. Lab.* – 2015. – №61(1-2). – P.161-168.

- [11] Makenova A.M., Mushorjapova Ju.A., Sujnalieva G.U. Influence of environment on health status of human population of Aktau city // *Medicine and ecology*. – 2012. – №4(65). – P.180-181.(in Russ.).
- [12] Gubickaja E.G., Cherednichenko O.G., Bajgushikova G.M., Ahmatullina N.B. Cytogenetical status of human population of Almaty region // *Vestnik KazNU. Biological series*. – 2007. – №2. – P.86-90.(in Russ.).
- [13] Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A. et al. Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes GSTM1, GSTT1, CYP2D6, possible markers of oncological diseases in human populations of indigenous peoples of Siberia and Russian population of north Siberia // *Vavilov Journal of genetics and breeding*. – 2011. – Vol.15, №3. – P.448-461.(in Russ.).
- [14] Gómez-Martín A., Hernández A.F., Martínez-González L.J. et al. Polymorphisms of pesticide-metabolizing genes in children living in intensive farming communities // *Chemosphere*. – 2015. – Vol.139. – P.534-540.
- [15] Santovito A., Cervella P., Delpero M. Baseline frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of healthy individuals living in Turin (North-Western Italy): assessment of the effects of age, sex and GST gene polymorphisms on the levels of genomic damage // *Ann. Hum. Biol.* – 2015. – Vol.24. – P.1-10.
- [16] Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. Association of Arg³⁹⁹Gln polymorphism of XRCC1 DNA repair gene with risk of development of high malignancy nonhodgkins lymphoma // *Hematology and transfusiology*. – 2013. – Vol.58, №1. – P.10-14. (in Russ.).
- [17] Minina V.I. Genetic polymorphism and radiation induced chromosomal aberrations // *The Siberian scientific medical journal*. – 2012. – №3. – P.5-7.(in Russ.).
- [18] Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K. et al. Assessment of exposure to butadiene in the process industry // *Toxicology*. – 1996. – Vol.113. – P.77-83.
- [19] Sram R.J. Effect of glutathione S-transferase M1 polymorphisms on biomarkers of exposure and effects // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – Vol.106, №1. – P.231-239.
- [20] Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms // *Toxicol. Lett.* – 2004. – Vol.149. – P.309-334.
- [21] Hoyos-Giraldo L.S., Carvajal S., Cajas-Salazar N. et al. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes // *Mutation Research / Fundamental and Modular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2009. – Vol.666. – P.8-15.
- [22] Il'inskih N.N., Il'inskih I.N., Il'inskih E.N. et al. Development of new genetic criteria for professional workforce selection to work on Siberian oilfields // *In the World of Scientific Discoveries*. – 2011. – №4(16). – P.323-329.(in Russ.).

**З. А. Беркімбаева, Ф. Т. Мұратова, К. Б. Джантаева, О. Г. Чердниченко,
О. Сапарғали, А. С. Әмірғалиева, С. Е. Әбдікерім, А. В. Перфильева, С. А. Касимуратова,
Г. С. Жұнұсова, Л. Б. Жансүгірова, Б. О. Бекманов, Э. М. Хусайнова**

ҚР БҒМ ҒК «Жалпы генетика және цитология институты», Алматы, Қазақстан

**АНТРОПОГЕНДІ ЛАСТАУЫШТАРДЫҢ МАҢҒЫСТАУ ОБЛЫСЫ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ
ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ ҚАН ЛИМФОЦИТТЕРІНІҢ ГЕНОМДЫ БҰЗЫЛЫСТАРЫНА ЫҚПАЛЫ:
РЕПАРАЦИЯ ЖӘНЕ ДЕТОКСИКАЦИЯ ГЕНДЕРІ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ҮЛЕСІН БАҒАЛАУ**

Аннотация. Жұмыста Маңғыстау облысына қарасты (Ақтау, Форт-Шевченко және Жаңаөзен қалалары) үш елді мекендер тұрғындарына цитогенетикалық және молекулалы-генетикалық талдаулар жүргізілді. Цитогенетикалық талдау нәтижесінде зерттелген адамдарда хромосомалық бұзылыстардың барлық түрі байқалған, сонымен қатар хромосомалық абберациялардың жоғары деңгейі Форт-Шевченко қаласының тұрғындарында анықталды. Молекулалы-генетикалық талдау нәтижесінде ксенобиотиктер детоксикациясы гендері (*GSTT1* және *GSTM1*) делециясының ең жоғары жиілігі Ақтау және Жаңаөзен қалаларының тұрғындарында көрсетілді. Ассоциативті талдау нәтижесінде детоксикация (*GSTT1* және *GSTM1*) және ДНҚ репарациясы (*XRCC1* Arg³⁹⁹Gln) гендері жеке генотиптерінің Маңғыстау облысы тұрғындарындағы хромосомалық бұзылыстардың пайда болу жиілігімен анық байланысы көрсетілген жоқ.

Түйін сөздер: генетикалық полиморфизм, ДНҚ репарациясы, ксенобиотиктер детоксикация жүйесі, хромосомалар абберациясы, Каспий аймағы.