

УДК 575.174.015.3

<https://doi.org/10.21603/-I-IC-127>

**ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК В  
ФОРМИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К  
ВОЗДЕЙСТВИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ.  
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

А. О. Соколова

ООО «КДВ Яшкино», пгт Яшкино, Россия

**Аннотация.**

Данный литературный обзор посвящен изучению вклада полиморфных вариантов генов репарации ДНК в формирование индивидуальной чувствительности к факторам среды.

**Ключевые слова:** гены репарации, индивидуальная чувствительность, полиморфизм генов.

В последние годы тема индивидуальной восприимчивости к стрессу физической и химической природы стала как никогда актуальной. Различные генетические профили изучаются, в том числе, в контексте риска развития профессиональных заболеваний при контакте с производственными вредностями [1,2]. Поиск полиморфных вариантов, ответственных за повышенные риски развития экологически обусловленных патологий, могут способствовать обнаружению как более восприимчивых популяционных подгрупп, так и выявлению полезных молекулярно-генетических дискриминаторов риска. Важным условием поддержания целостности генетического материала является работа ферментов репарации ДНК. Ошибки, возникающие в процессе репарации, могут приводить к пагубным для организма последствиям, включая рост числа врожденных дефектов, повышенные риски развития многочисленных заболеваний, включая рак, а также ускорение процессов старения. У человека идентифицировано более 125 генов, которые принимают участие в репаративных процессах. Они включают в себя следующие механизмы: эксцизионная репарация оснований и нуклеотидов, репарация неспаренных нуклеотидов, репарация двухнитевых разрывов и межцепочечных сшивок. Некоторые гены могут косвенно влиять на процессы репарации, регулируя клеточный цикл и направляя клетку на путь апоптоза в том случае, если исправление ошибок становится невозможным.

Объектом интереса ученых из Португалии служила степень генотоксических повреждений, а также модулирующая роль полиморфных вариантов генов репарации ДНК у лиц с выявленным повышенным уровнем металлоидов в организме (мышьяка, хрома, свинца, марганца, молибдена и цинка). Учеными был проведен ряд исследований, таких как анализ мутаций Т-клеточного рецептора, кометный анализ, микроядерный тест, а также анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови у 122 рабочих шахты Панаскейра (Португалия) и лиц, проживающих в окрестностях шахт. Для проведения генотипирования учеными были выбраны гены *GSTT1*, *XRCC1*, *APEX1*, *MPG*, *MUTYH*, *OGG1*, *PARP1*, *PARP4*, *ERCC1*, *ERCC4* и *ERCC5*. Исследование показало, что загрязнение среды металлами вызывает генотоксические повреждения как у сотрудников рудника, так и у проживающих в регионе индивидов. Было отмечено, что полиморфные варианты генов *OGG1 rs1052133*, *ERCC1 rs3212986*, *ERCC4 rs1800067* были ассоциированы с повышением уровня хромосомных aberrаций и микроядер, а варианты *APEX1 rs1130409* и *ERCC1 rs3212986* оказывали существенное влияние на повреждение ДНК [3].

А. В. Ларионов с коллегами исследовали полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК и двуцепочечных разрывов и уровень цитогенетических нарушений у детей при длительном воздействии радона. Для проведения исследования было выбрано 12 SNP в

генах репарации ДНК (*APE*, *XRCC1*, *OGG1*, *ADPRT*, *XPC*, *XPB*, *XPG*, *Lig4* и *NBS1*). Исследование позволило выявить ряд интересных особенностей. Так, у носителей варианта *G/G* гена *XPB* (*rs13181*) была повышена общая частота абберрантных метафаз, а также частота одиночных фрагментов по сравнению с обладателями *T/T* генотипа. Для гена *XPG* (*rs17655*) было выявлено, что генотип *G/G* является предиктором повышения частоты абберраций. У носителей *T/C* варианта полиморфизма *rs1136410* гена *ADPRT* наблюдалось повышение уровня одиночных фрагментов по сравнению с обладателями генотипа *T/T* [4]. Таким образом, предполагается, что полиморфные варианты *rs13181*, *rs17655* и *rs1136410* могут являться маркерами радиочувствительности.

Группа ученых под руководством М. Синицкого с помощью микроядерного теста в лимфоцитах периферической крови рабочих подземных угольных шахт изучали ассоциации полиморфных вариантов генов *hOGG1* (*rs1052133*), *XRCC1* (*rs25487*), *ADPRT* (*rs1136410*), *XRCC4* (*rs6869366*) и *LIG4* (*rs1805388*) с генотоксическими повреждениями. Анализ показал, что у шахтеров, обладающих *G/G* генотипом гена *hOGG1* (*rs1052133*) была повышена частота двуядерных лимфоцитов с микроядрами (13,17 %, 95 % ДИ = 10,78-15,56) по сравнению с носителями генотипа *C/C* (10,35 %, 95 % ДИ = 9,59-11,18). Кроме того, в группе облучения этот показатель был достоверно повышен у носителей генотипа *T/T* гена *LIG4* (*rs1805388*) по сравнению с обладателями генотипа *C/T* (13,00 %, 95 % ДИ = 10,96-15,04 и 9,69 %, 95 % ДИ = 8,32-11,06 соответственно). Также ученые обнаружили, что межгенное взаимодействие вариантов *hOGG1* (*rs1052133*), *ADPRT* (*rs1136410*) и *XRCC4* (*rs6869366*), ассоциировано с высоким генотоксическим риском у шахтеров [5].

Ассоциации полиморфных вариантов генов *XRCC1* (*rs1799782*), *XRCC1* (*rs25487*), *XRCC3* (*rs861539*), *ATM* (*rs1801516*), *XPB* (*rs1799793*), *XPB* (*rs13181*), *APEX1* (*rs1130409*) и *hOGG1* (*rs1052133*) с формированием хромосомных абберраций в лимфоцитах крови у лиц, облученных ядерной радиацией, исследовали ученые из Казахстана. Проведенный анализ показал, что возраст и курение оказывали существенное влияние на уровень цитогенетических повреждений как у опытной группы, так и у индивидов группы контроля. Также было выявлено, что у обладателей гетерозиготного варианта *ATM* *rs1801516* (*1853 Asp/Asn*) наблюдалось повышение уровня хромосомных нарушений как внутри облученных индивидов, так и в контроле. Для остальных изучаемых в данной работе локусов статистически значимых отличий не выявили [6].

Таким образом, данные литературы показывают, что многие нарушения в организме и риски развития заболеваний могут быть обусловлены генетической конституцией человека. Особенности профессиональной деятельности, постоянно изменяющиеся условия окружающей среды, вредные привычки, возраст и пол могут также оказывать модифицирующее влияние на частоту и спектр хромосомных нарушений, являющихся, как показывают литературные данные, предикторами развития различных паталогических состояний организма. Особенно актуальной данная проблема является для работников производств, чья деятельность сопряжена с контактом с повреждающими агентами. Анализ значимости вклада систем, обеспечивающих защиту генетического материала от повреждений и формирующих индивидуальный ответ на действие мутагенов окружающей среды может позволить минимизировать риски для лиц с «неблагоприятным» генетическим профилем.

### Список литературы

1. Caporaso, N. Genetic susceptibility and cancer risk / N. Caporaso, N. Rothman // See Ref. – 1998. – V. 35. – P. 205-218.
2. Bois, F. Y. Modeling human interindividual variability in metabolism and risk: the example of 4-aminobiphenyl / F. Y. Bois, G. Krowech, L. Zeise // Risk Anal. – 1995. – V. 15. – P. 205-213.

3. Coelho, P. Genotoxic effect of exposure to metal(loid)s. A molecular epidemiology survey of populations living and working in Panasqueira mine area, Portugal / P. Coelho [et al.] // *Environ Int.* – 2013. – V. 60. – P. 163-170.

4. Larionov, A.V. DNA excision repair and double-strand break repair gene polymorphisms and the level of chromosome aberration in children with long-term exposure to radon / A.V. Larionov [et al.] // *International Journal of Radiation Biology.* – 2016. – V. 92(8). – P. 466-474.

5. Sinitsky, M. Y. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners / M. Y. Sinitsky [et al.] // *Mutagenesis.* – 2017. – V. 32(5). – P. 501-509.

6. Djansugurova, L. The effects of DNA repair polymorphisms on chromosome aberrations in the population of Kazakhstan / L. Djansugurova [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2020. – V. 96(5). – P. 614-621.

## **THE CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF DNA REPAIR GENES TO THE FORMATION OF INDIVIDUAL SENSITIVITY TO THE EFFECTS OF ADVERSE ENVIRONMENTAL FACTORS. LITERATURE REVIEW**

A. O. Sokolova

«KDV Yashkino», Yashkino, Russia

### **Abstract**

This literature review is devoted to the study of the contribution of polymorphic variants of DNA repair genes to the formation of individual sensitivity to environmental factors.

**Keywords:** DNA repair genes, individual sensitivity, gene polymorphism.

### **References**

1. Caporaso, N. Genetic susceptibility and cancer risk / N. Caporaso, N. Rothman // *See Ref.* – 1998. – V. 35. – P. 205-218.

2. Bois, F. Y. Modeling human interindividual variability in metabolism and risk: the example of 4-aminobiphenyl / F. Y. Bois, G. Krowech, L. Zeise // *Risk Anal.* – 1995. – V. 15. – P. 205-213.

3. Coelho, P. Genotoxic effect of exposure to metal(loid)s. A molecular epidemiology survey of populations living and working in Panasqueira mine area, Portugal / P. Coelho [et al.] // *Environ Int.* – 2013. – V. 60. – P. 163-170.

4. Larionov, A.V. DNA excision repair and double-strand break repair gene polymorphisms and the level of chromosome aberration in children with long-term exposure to radon / A.V. Larionov [et al.] // *International Journal of Radiation Biology.* – 2016. – V. 92(8). – P. 466-474.

5. Sinitsky, M. Y. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners / M. Y. Sinitsky [et al.] // *Mutagenesis.* – 2017. – V. 32(5). – P. 501-509.

6. Djansugurova, L. The effects of DNA repair polymorphisms on chromosome aberrations in the population of Kazakhstan / L. Djansugurova [et al.] // *Int J Radiat Biol.* – 2020. – V. 96(5). – P. 614-621.