

ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕПАРАЦІЇ ДВОЛАНЦЮГОВИХ РОЗРИВІВ ДНК І РЕПАРАЦІЇ «НЕВІДПОВІДНОСТЕЙ» ДНК ЗА ДІЇ ПРОФЕСІЙНИХ ФАКТОРІВ

Т.А. Андрущенко¹, С.В. Гончаров², В.Є. Досенко²

¹Державна Установа «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України», м. Київ, Україна

²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Вступ. Вивчено розподіл алельних варіантів генів репарації ДНК: *ATM* (rs664677), *XRCC7*(rs7003908) і *MLH1* (rs1799977) в популяції працівників шкідливих і небезпечних професій. Поліморфізми, що вивчались, є визнаними онкомаркерами різноманітних типів і локалізацій злоякісних новоутворень, а також маркерами радіочутливості/резистентності до впливу випромінювання.

Мета роботи: виявити значення поліморфізмів генів репарації дволанцюгових розривів ДНК: *XRCC7* (rs7003908), *ATM* (rs664677) і репарації «невідповідностей»: *MLH1* (rs1799977) у формуванні індивідуальної схильності до розвитку хронічних захворювань бронхолегеневої системи у шахтарів і працівників азбестоцементних заводів.

Матеріали та методи. Респондентами групи дослідження стали працівники азбестоцементних заводів і шахтарі, хворі на хронічні бронхолегеневі захворювання; групу контролю становили працівники без захворювань дихальної системи. Методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначали генотипи генів: *ATM* (rs664677), *XRCC7*(rs7003908) і *MLH1* (rs1799977).

Результати. Встановлено, що мінорні алелі генів *ATM*•*T* і *MLH1*•*G*, мінорна гомозигота *ATM*•*TT* і гетерозигота *MLH1*•*AG* асоційовані із ризиком розвитку хронічних захворювань бронхолегеневої системи. Виявлено, що домінантні алелі генів *ATM*•*A*, *MLH1*•*A*; домінантні гомозиготи *ATM*•*AA*; *MLH1*•*AA* і гетерозигота *ATM*•*AT* сприяють резистентності до розвитку патології дихальної системи.

Висновки. Встановлені алелі: *ATM*•*T* ($P \leq 0,06$, $\chi^2=3,44$; $OR=1,44$; 95%CI: 0,96-2,17); *MLH1*•*G* ($P \leq 0,002$, $\chi^2=5,06$; $OR=1,61$; 95%CI: 1,04-2,49) та генотипи: *ATM*•*TT* ($P \leq 0,01$, $\chi^2=6,61$; $OR=2,48$; 95%CI: 1,16-5,31); *MLH1*•*AG* ($P \leq 0,002$, $\chi^2=9,00$; $OR=2,32$; 95%CI: 1,29-4,21), які асоційовані з ризиком розвитку бронхолегеневої патології. А також визначені алелі: *ATM*•*A* ($P \leq 0,06$, $\chi^2=3,44$; $OR=0,69$; 95%CI: 0,46-1,04); *MLH1*•*A* ($P \leq 0,002$, $\chi^2=5,06$; $OR=0,62$; 95%CI: 0,40-0,96) та генотипи: *MLH1*•*A/A* ($P \leq 0,003$, $\chi^2=8,73$; $OR=0,43$; 95%CI: 0,24-0,79), які формують стійкість до розвитку захворювань дихальної системи у певних професійних груп.

Ключові слова: *SNP*, *ATM*, *XRCC7*, *MLH1*, бронхолегенева патологія.

Вступ. Бронхолегенева патологія (БЛП) домінує у структурі професійної патології, її поширеність обумовлює необхідність розробки нових методів первинної профілактики і ранньої діагностики [1]. На сьогодні накопичені дані щодо однонуклеотидних поліморфізмів (*SNP* – single nucleotide polymorphism) у генах репарації ДНК, пов'язаних із факторами підвищеного ризику цілого ряду онкопатологій різних типів і локалізацій. Встановлено, що порушення в системі контролю за процесами репарації ДНК та апоптозу викликані не тільки генетичними та епігенетичними пошкодженнями, але й варіабельністю функціонування генів, яка обумовлена *SNP* [2].

Репарація дволанцюгових розривів (*Double - strand break repair (DSBR)*) має велике значення для виживання високо

диференційованих клітин. Існує два механізми *DSBR*: негомологічне з'єднання кінців (*Non-homologous end joining (NHEJ)*) і гомологічна рекомбінація (*Homologous recombination (HR)*) [4, 6]. Дволанцюгові розриви ДНК можуть з'являтися в ході нормального процесу реплікації і в наслідок впливу ДНК пошкоджуючих агентів, які вважаються найбільш тяжкими формами генотоксичних пошкоджень. Різноманітні варіанти помилок *DSBR* призводять до різних типів мутацій і хромосомних перебудов, які індукують нестабільність геному і канцерогенез [3, 6]. Серед відомих генетичних факторів гени *NHEJ* відіграють важливу роль у відновленні дволанцюгових розривів ДНК за дії екзогенних факторів [12]. Ген *XRCC7*, відомий під назвою *Proteinkinase, DNA-activated, catalytic polypeptide (PRKDC)* - розміщений

на 8-й хромосомі (8q11), складається з 85 екзонів та 86 інтронів, є важливим ДНК-регенератором, що бере участь у NHEJ [8]. XRCC7 кодує білок, що являє собою велику каталітичну субодиницю комплексу ДНК-ПК (DNA-PCs), яка утворює активну протеїназу з гетеродимером Ku та ініціює відновлення шляхом NHEJ [13, 14]. На сьогодні в гені XRCC7 відомі понад 100 SNP, деякі з них корелюють зі злоякісними пухлинами, зокрема з раком легенів [3, 7, 11, 12].

Ген «мутації атаксії-телеангіектазії» (ATM) локалізований на 11-й хромосомі (11q22-23), має довжину 150 тис. послідовностей нуклеотидів і складається з 66 екзонів. ATM кодує ДНК-залежну протеїназу, локалізовану переважно в ядрі. Даний фермент бере участь у проведенні мітогенного сигналу мейотичної рекомбінації та у регуляції клітинного циклу. Відомі 88 поліморфізмів ATM, носіям мутантних алелів характерні чутливість до опромінення, множинні вади розвитку, схильність до онкологічних захворювань [10].

Особливе місце серед клітинних систем посідає репарація "невідповідностей" ДНК (від англ. MMR - mismatch repair). Завдяки MMR можливо зберегти генетичну інформацію при потраплянні організмів в умови, за яких різко збільшується частота мутацій [9]. Як результат помилок ДНК-полімерази і рекомбінації у синтезованих ланцюгах ДНК виникають некомпліментарні залишки нуклеозидів: замість канонічних пар G-C і A-T в ДНК з'являються пари G-G, A-A, A-C, G-T, які локально викривляють подвійну спіраль макромолекули [4]. Ген MLH1 (від англ. mutL (E.coli) homolog 1) розташований на 3 хромосомі, складається з 19 екзонів і 757 кодонів [5]. MLH1 кодує білок, що регулює заміну неправильно спа-

рених основ ДНК та інактивується метилюванням. Зареєстровано 126 SNP генів MLH1 та MSH2, більшість з яких знаходиться на інтронній поверхні [10].

У структурі професійних факторів, які обумовлюють розвиток БЛП наявні ті, що можуть знижувати ефективність DSBR та MMR. Отже, пошук маркерів індивідуальної схильності до БЛП у працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості серед SNP DSBR і MMR є актуальним.

Мета роботи – виявити значення поліморфізмів генів репарації двониткових розривів ДНК: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) і репарації «невідповідностей» ДНК: MLH1 (rs1799977) у формуванні індивідуальної схильності до розвитку хронічних захворювань бронхолегеневої системи у шахтарів і працівників азбестоцементних заводів.

МЕТОДИКА. До дослідження увійшли дві категорії працівників шкідливих і небезпечних галузей промисловості України (n=215): працівники азбестоцементних заводів (АЦЗ) (n=95) і шахтарі вугільних шахт України (n=120). Для порівняльного аналізу були сформовані групи дослідження і контролю. Групу дослідження склали працівники АЦЗ і шахтарі з БЛП (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легенів, пневмокозіоз), до групи контролю увійшли респонденти, в анамнезі яких не було БЛП, але їхній стаж та умови праці були співставні з даними респондентів групи дослідження. Загальна характеристика груп дослідження наведена в табл. 1.

Матеріалом для дослідження була венозна кров, яку забирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з антикоагулянтом (калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти) (11,7 ммоль/л) ("Sarstedt",

Таблиця 1

Загальна характеристика респондентів дослідження

Показник	Величина показника (M ± m) в групах	
	Контроль (n = 125)	Дослідження (n = 90)
Вік	45,0 ± 7,2	50,5 ± 7,3
Шкідливий стаж	16,9 ± 5,4	21,0 ± 6,1
Вік початку впливу шкідливих факторів	26,4 ± 6,7	28,7 ± 6,8

Німеччина). Було створено уніфікований банк генетичного матеріалу осіб, які мали контакт із генотоксичними агентами (пил фіброгенної дії, хімічні речовини та фізичні фактори) для оцінки віддалених наслідків впливу техногенних факторів із застосуванням сучасних молекулярно-генетичних технологій. ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові з використанням наборів «NeoPrep100DNA», «NEOGENE», Україна. За допомогою 7500 Fast Real-time PCR System («Applied Biosystems», США) та TaqMan SNP визначали генотипи генів: ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908), MLH1 (rs1799977) і проводили аналіз за дискримінацією алелів (рис. 1).

Отримані результати статистично опрацьовували з використанням програм Orion 7.0, Statistica 10, Excel 2000. При цьому вірогідність відмінностей визначали по χ^2 – критерію, значення $p < 0.05$ вважали достовірним.

Результати та обговорення. Аналіз вивчення алельних поліморфізмів генів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) і MLH1 (rs1799977) показав, що частота мінорних алелів: ATM • T і MLH1 • G у групі дослідження була достовірно вищою у порівнянні з групою контролю і становила: ATM • T – 47,8%; MLH1 • G – 36,1, відповідно у групі контролю: ATM • T – 38,8%; MLH1 • G – 26,0. У той же час частота домінантних алелів генів ATM (rs664677) і MLH1 (rs1799977) була достовірно вищою серед респондентів групи контролю: ATM • A – 61,2%; MLH1 • A – 74,0, відповідно в групі дослідження: ATM • A – 52,2%; MLH1 • A – 63,9. При вивченні розподілу алелів гену XRCC7 (rs7003908) достовірних відмінностей не знайдено. Аналіз частот розподілу алелів генів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) і MLH1 (rs1799977) в популяції шахтарів і працівників АЦЗ представлені в табл. 2.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення частот генотипів генів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) і MLH1 (rs1799977). Слід відзначити, що одержані значення частот генотипів були близькими до популяційних частот європейської популяції, які за літературними даними становлять:

- домінантні гомозиготи: ATM • AA – 30-35%; XRCC7 • CC – 33%; MLH1 • AA – 25-45%;

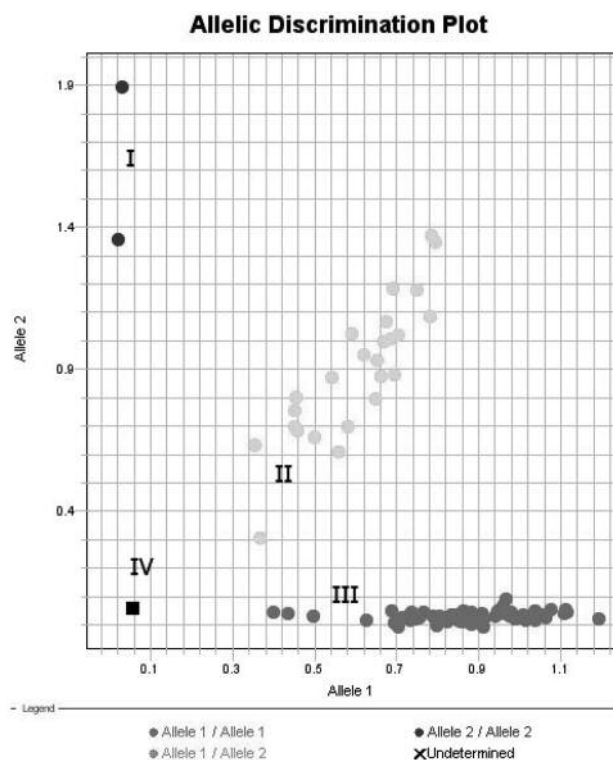
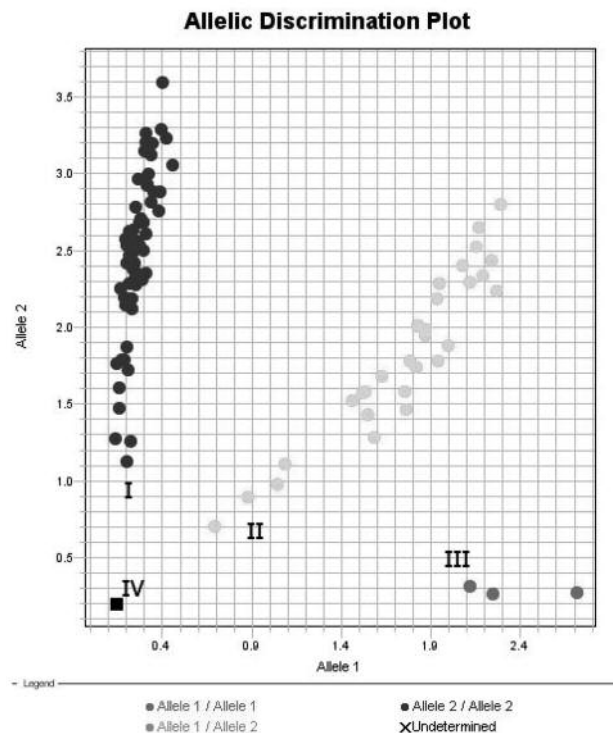


Рис. 1. Результати дискримінації алелів гена ATM (rs664677) із застосуванням Real-time PCR у респондентів контрольної групи (а) та у респондентів групи дослідження (б)
Примітка: I – гомозиготи AA, II - гетерозиготи AT, III - гомозиготи TT, VI – проба, що не містила ДНК.

**Аналіз частот розподілу алелів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908), MLH1 (rs1799977)
у популяції шахтарів і працівників азбестоцементних заводів**

Групи	n алелів	Частоти алелів, %			
		n	%	n	%
		<i>A</i>		<i>T</i>	
Контроль	250	153	61,2	97	38,8
Дослід	180	94	52,2	86	47,8
P, χ^2		P≤0,06; $\chi^2=3,44$			
OR, 95% CI		0,69 (0,46-1,04)		1,44 (0,96-2,17)	
<i>XRCC7 (rs7003908)</i>					
		<i>C</i>		<i>T</i>	
Контроль	250	163	65,2	87	34,8
Дослід	180	122	68,7	58	32,2
P, χ^2		p≤0,5			
OR, 95% CI		1,12 (0,73-1,72)		0,89 (0,58-1,37)	
<i>MLH1 (rs1799977)</i>					
		<i>A</i>		<i>G</i>	
Контроль	250	185	74,0	65	26,0
Дослід	180	115	63,9	65	36,1
P, χ^2		P≤0,002; $\chi^2=5,06$			
OR, 95% CI		0,62 (0,40-0,96)		1,61 (1,04-2,49)	

- гетерозиготи: ATM • AT – 50 %; XRCC7 • CT – 50%; MLH1 • AG – 35-45%;
- мінорні гомозиготи: ATM • TT – 13 %; XRCC7 • TT – 17%; MLH1 • GG – до 10 % [5, 11].

При дослідженні частот генотипів ATM (rs664677) встановлено, що в групі контролю домінують гомозиготи AA становили – 35,2%; гетерозиготи AT – 52%; мінорні гомозиготи TT – 12,8% та відповідно в групі дослідження: ATM • AA – 31,1%; ATM • AT – 42,2%; ATM • TT – 26,7% (p≤0,03). Одержані результати вказують на те, що розподіл частот генотипів ATM (rs664677) суттєво відрізняється від частот мінорних гомозигот у контрольній групі та в групі працівників з БЛП (табл. 3).

При вивченні частот генотипів XRCC7 (rs7003908) у групі контролю домінують гомозиготи становили – 44,8%; гетерозиготи – 40,8%, мінорні гомозиготи – 14,4% і відповідно у групі дослідження: XRCC7 • CC – 46,7%, XRCC7 • CT – 42,2%, XRCC7 • TT – 11,1% (p≤0,7). Отримані результати вказують на те, що розподіл

частот генотипів XRCC7(rs7003908) суттєво не відрізняється в контрольній та в дослідній групі (таблиця 2).

Частота алельних варіантів гена MMR - MLH1 (rs1799977) в нашому дослідженні була такою: MLH1 • AA – 56 %; MLH1 • AG – 36,0 %, MLH1 • GG – 8% у групі контролю. Відповідно в групі дослідження: домінують гомозиготи AA – 35,6 %, гетерозиготи AG – 56,7 %, мінорні гомозиготи GG – 7,7 % (P≤0,008). Аналіз частот генотипів генів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) і MLH1 (rs1799977) у популяції шахтарів і працівників АЦЗ представлений у табл. 3.

За допомогою статистичної обробки даних: OR (od ratio), χ^2 були встановлені алелі і генотипи, асоційовані з ризиком розвитку БЛП, ними виявилися: мінорні алелі ATM • T і MLH1 • G, мінорна гомозигота ATM • TT і гетерозигота MLH1 • AG. А також встановлено алелі і генотипи, які сприяють резистентності до розвитку патології дихальної системи. Це домінують алелі генів ATM • A, MLH1 • A;

Частотний (%) розподіл генотипів генів ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) і MLH1 (rs1799977) у популяції шахтарів і працівників азбестоцементних заводів

Групи	Частоти генотипів, %						P, χ^2
	n		%		n		
ATM (rs664677)							
	AA		AT		TT		P≤0,03
Контроль	44	35,2	65	52,0	16	12,8	
Дослід	28	31,1	38	42,2	24	26,7	
P, χ^2	P≤0,5		P≤0,1		P≤0,01; $\chi^2=6,61$		
OR, 95% CI	0,83 (0,45-1,54)		0,67 (0,38-1,21)		2,48 (1,16-5,31)		
XRCC7 (rs7003908)							
	CC		CT		TT		P≤0,7
Контроль	56	44,8	51	40,8	18	14,4	
Дослід	42	46,7	38	42,2	10	11,1	
P, χ^2	P≤0,7		P≤0,8		P≤0,4		
OR, 95% CI	1,08 (0,60-1,93)		1,06 (0,59-1,91)		0,74 (0,30-1,81)		
MLH1 (rs1799977)							
	AA		AG		GG		P≤0,008
Контроль	70	56,0	45	36,0	10	8,0	
Дослід	32	35,6	51	56,7	7	7,7	
P, χ^2	P≤0,003; $\chi^2=8,73$		P≤0,002; $\chi^2=9,0$		P≤0,9		
OR, 95% CI	0,43 (0,24-0,79)		2,32 (1,29-4,21)		0,97 (0,32-2,91)		

домінантні гомозиготи ATM•AA; MLH1•AA і гетерозигота ATM•AT.

Таким чином, отримані результати вказують на асоціацію між зміненими алелями генів ATM (rs664677), і MLH1 (rs1799977) та ймовірністю ризику розвитку БЛП.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено алелі: ATM•T (P≤0,06, $\chi^2=3,44$; OR=1,44; 95%CI: 0,96-2,17); MLH1•G (P≤0,002, $\chi^2=5,06$; OR=1,61; 95%CI: 1,04-2,49) та генотипи:

ATM•TT (P≤0,01, $\chi^2=6,61$; OR=2,48; 95%CI: 1,16-5,31); MLH1•AG (P≤0,002, $\chi^2=9,00$; OR=2,32; 95%CI: 1,29-4,21), які асоційовані з ризиком розвитку бронхолегеневої патології.

2. Визначено алелі: ATM•A (P≤0,06, $\chi^2=3,44$; OR=0,69; 95%CI: 0,46-1,04); MLH1•A (P≤0,002, $\chi^2=5,06$; OR=0,62; 95%CI: 0,40-0,96) та генотип: MLH1•AA (P≤0,003, $\chi^2=8,73$; OR=0,43; 95%CI: 0,24-0,79), які формують стійкість до розвитку захворювань дихальної системи у певних професійних груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф. Профессиональные заболевания органов дыхания (Национальное руководство) // [под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина.] – Москва. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – С. 119–48.
2. Уржумов П.В. Полиморфизмы генов NBS1 и PARP1 и эффективность репарации ДНК / П.В. Уржумов, А.В. Погодина, А.В.Аклеев // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – №7(298). – Биология. вып.2. – С.107–8.
3. DNA double-strand break repair gene XRCC7 genotypes were associated with hepatocellular carcinoma risk in Taiwanese males and alcohol drinkers // Hsieh YH., Chang

- WS., Tsai CW. et al. // Tumour Biol. – 2015. – №36(6). – P. 4101–4106.
4. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility / B. Kuschel, A. Auranen, S. McBride [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2002. – №11. – P. 1399–1440.
 5. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability / G. Lanza, R. Gafa, I. Maestri [et al.] // Mol Pathol. – 2002. – №15(7). – P. 741–749.
 6. Litvinov S.V. The main repair pathways of double-strand breaks in the genomic DNA and interaction between them / S.V. Litvinov // Cytology and Genetics / - 2014. – v. 48. – № 3. – P. 64–77.
 7. Genetic variation in DNA repair gene XRCC7 (G6721T) and susceptibility to breast cancer / M. Nasiri, I. Saadat, S. Omidvari et al. // Gene. – 2012. – V. 505 (1). – P. 195–197.
 8. The role of Ille 3434Thr XRCC7 gene polymorphism in Differentiated Thyroid Cancer risk in a Iranian population / M. Rahimi, S. Fayaz, A. Fard-Esfahani [et al.], Iran. Biomed. J. – 2012. – №16(4). – P. 218–222.
 9. Suter C.M. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers / C.M. Suter, D.L. Martin, R.L. Ward / Nat Genet. – 2004. – № 36. – P. 497–501.
 10. The molecular genetic analysis of common ATM gene mutations among patients with Ataxia-telangiectasia suspicion / Tretyak B., Makukh H., Kitsera N. [et al.] // Factors of experimental evolution of organisms. – 2015. – V. 16. – P. 251–255.
 11. XRCC7 rs7003908 polymorphism and Helicobacter pylori Infection – Related Gastric Antrum Adenocarcinoma / Wang C., Huang X-Y., Yao J-G. [et al.] // Int. J. Genomics. – 2013. – P. 1246-1252.
 12. The rs7003908 (T>G) polymorphism in the XRCC7 gene and the risk of cancers / Xiao M., Shen Y., Chen L. et al. // Mol. Biol. Rep. – 2014. – №41(6). – P. 3577-3582.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК И РЕПАРАЦИИ «НЕСООТВЕТСТВИЙ» ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Т.А. Андрущенко¹, С.В. Гончаров², В.Е. Досенко²

¹ГУ «Институт медицины труда имени Ю.И. Кундиева НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Вступление. Изучено распределение аллельных вариантов генов репарации ДНК: ATM (rs664677), XRCC7(rs7003908) и MLH1 (rs1799977) в популяции работников вредных и опасных профессий. Изучаемые полиморфизмы являются признанными онкомаркерами различных типов и локализаций злокачественных новообразований, а также маркерами радиочувствительности / резистентности к излучению.

Цель работы: выявить значение полиморфизмов генов репарации двуниевых разрывов ДНК: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677) и репарации «несоответствий»: MLH1 (rs1799977) в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию хронических заболеваний бронхолегочной системы у шахтёров и работников асбестоцементных заводов.

Материалы и методы. Респондентами группы исследования стали работники асбестоцементных заводов и шахтёры с хроническими бронхолегочными заболеваниями, группу контроля составили работники без заболеваний дыхательной системы. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли генотипы генов: ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908) и MLH1 (rs1799977).

Результаты. Установлено, что минорные аллели генов ATM • Т, MLH1 • G, минорная гомозигота ATM • ТТ и гетерозигота MLH1 • AG ассоциированы с риском развития хронических заболеваний бронхолегочной системы. Выявлено, что доминантные аллели генов ATM • А; MLH1 • А, доминантные гомозиготы ATM • АА; MLH1 • АА а также, гетерозигота ATM • АТ способствуют резистентности к развитию патологии дыхальной системы.

Выводы. Установлены аллели: ATM • Т ($P \leq 0,06$, $\chi^2 = 3,44$; OR=1,44; 95%CI: 0,96-2,17); MLH1 • G ($P \leq 0,002$, $\chi^2 = 5,06$; OR=1,61; 95%CI: 1,04-2,49) и генотипы: ATM • ТТ ($P \leq 0,01$, $\chi^2 = 6,61$; OR=2,48; 95%CI: 1,16-5,31); MLH1 • AG ($P \leq 0,002$, $\chi^2 = 9,00$; OR=2,32; 95%CI: 1,29-4,21), которые ассоциированы с риском развития бронхолегочной патологии. А также определены аллели: ATM • А ($P \leq 0,06$, $\chi^2 = 3,44$; OR=0,69; 95%CI: 0,46-1,04); MLH1 • А ($P \leq 0,002$, $\chi^2 = 5,06$; OR=0,62; 95%CI: 0,40-0,96) и генотип: MLH1 • А/А ($P \leq 0,003$, $\chi^2 = 8,73$; OR=0,43; 95% CI: 0,24-0,79), которые формируют стойкость к развитию заболеваний дыхательной системы у определённых профессиональных групп.

Ключевые слова: SNP, ATM, XRCC7, MLH1, бронхолегочная патология.

GENETIC MARKERS THAT DETERMINE THE EFFICIENCY OF REPAIR OF DOUBLE-STRAND DNA BREAKS AND DNA MISMATCH REPAIR UNDER THE ACTION OF OCCUPATIONAL FACTORS

T. Andrushchenko¹, S. Honcharova², V. Dosenko²

¹ State Institution “Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

² Bohomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Introduction. Distribution of the following allelic variants of DNA repair genes: ATM (rs664677), XRCC7 (rs7003908), and MLH1 (rs1799977) in the population of personnel of harmful and hazardous occupation has been studied. The studied polymorphisms are recognized as cancer-specific markers of various types and localization of malignant neoplasms, as well as markers of radiosensitivity/resistance to radiation exposure.

Objectives of the work: to find out the significance of polymorphisms of repair genes of double-strand DNA breaks: XRCC7 (rs7003908), ATM (rs664677), and mismatch repair: MLH1 (rs1799977) in the formation of an individual predisposition to the development of chronic diseases of the bronchopulmonary system in miners and personnel of asbestos-cement plants.

Materials and methods Respondents of the study group was the personnel of asbestos-cement plants and miners with chronic bronchopulmonary disease; the control group was made up of personnel without diseases of the respiratory system. The genotypes of the following genes were determined by real-time polymerase chain reaction: *ATM* (rs664677), *XRCC7* (rs7003908), and *MLH1* (rs1799977).

Results. It was established that the minor alleles of *ATM* • T and *MLH1* • G, minor homozygote *ATM* • TT and heterozygote *MLH1* • AG are associated with the risk of developing chronic diseases of the bronchopulmonary system. It has been revealed that the dominant alleles of *ATM* • A, *MLH1* • A; dominant homozygotes *ATM* • AA; *MLH1* • AA and heterozygote *ATM* • AT contribute to resistance to the development of the respiratory system conditions.

Conclusion. The following alleles: *ATM* • T ($P \leq 0.06$, $\chi^2 = 3.44$; OR = 1.44; 95 % CI: 0.96–2.17); *MLH1* • G ($P \leq 0.002$, $\chi^2 = 5.06$; OR = 1.61; 95 % CI: 1.04–2.49) and genotype: *ATM* • TT ($P \leq 0.01$, $\chi^2 = 6.61$; OR = 2.48; 95 % CI: 1.16–5.31); *MLH1* • AG ($P \leq 0.002$, $\chi^2 = 9.00$; OR = 2.32; 95 % CI: 1.29–4.21) associated with the risk of bronchopulmonary conditions development have been established. Also alleles: *ATM* • A ($P \leq 0.06$, $\chi^2 = 3.44$; OR = 0.69; 95 % CI: 0.46–1.04); *MLH1* • A ($P \leq 0.002$, $\chi^2 = 5.06$; OR = 0.62; 95 % CI: 0.40–0.96) and genotype: *MLH1* • A/A ($P \leq 0.003$, $\chi^2 = 8.73$; OR = 0.43; 95 % CI: 0.24–0.79) that form resistance to the development of pulmonary system conditions in certain occupational groups have been established.

Key words: SNP, *ATM*, *XRCC7*, *MLH1*, bronchopulmonary pathology.

Надійшла до редакції 29.06.2018 р.