

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-129-133

УДК 575.174.015.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛАДА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА TGF $\beta$ В ФОРМИРОВАНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ХРОМОСОМ У ШАХТЕРОВ КУЗБАССА

*Соколова А.О., Минина В.И.*

*Изучены ассоциации полиморфного варианта rs1800469 гена TGF $\beta$  с повреждениями хромосом у шахтеров Кузбасса. Выявлено повышение частоты aberrаций у шахтеров, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,000001$ ). Показано увеличение частоты одиночных фрагментов у носителей генотипов TT и CT, а также хроматидных обменов у обладателей генотипа TT.*

**Ключевые слова:** хромосомные aberrации; гены контроля клеточно-го цикла и апоптоза; шахтеры; TGF $\beta$ .

## RESEARCH OF THE POLYMORPHIC VARIANTS OF TGF $\beta$ CONTRIBUTION IN FORMATION OF CHROMOSOMAL DAMAGE OF KUZBASS MINERS

*Sokolova A.O., Minina V.I.*

*The effect of polymorphic variant of TGF $\beta$  gene on chromosome damage of Kuzbass miners was studied. The frequency of chromosomal aberrations among miners was increased (compared with the control group,  $p=0,000001$ ). We discovered that TGF $\beta$  gene polymorphism increases the frequency of chromosomal damage (chromatid exchanges, single fragments) among miners.*

**Keywords:** Chromosome aberrations; cell cycle control and apoptosis genes; coal miners; TGF $\beta$

### Введение

Известно, что в формировании цитогенетических нарушений, возникающих вследствие воздействия мутагенных факторов, могут играть роль индивидуальные молекулярно-генетические особенности организма. Ранее было показано, что носительство определенных генетических вариан-

тов может быть связано с формированием хромосомных aberrаций (ХА) различных типов [1]. В связи с этим, появляется актуальность изучения систем, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза у работников, подверженных высокой генотоксической нагрузке. Данная работа посвящена анализу полиморфного варианта гена *TGFβ* (*rs1800469*).

Ген *TGFβ* кодирует полифункциональный цитокин, участвующий в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также в поддержании целостности генома [2].

**Целью** исследования являлось выявление особенностей индивидуальной чувствительности генома к воздействию генотоксических факторов производственной среды у шахтеров Кузбасса. **Задачи** исследования: выявить влияние производственных факторов на частоту и спектр хромосомных aberrаций у шахтеров Кузбасса; исследовать взаимосвязь полиморфного варианта *rs1800469* гена *TGFβ* и хромосомными aberrациями у рабочих угледобывающего производства.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 344 шахтера, работающих в шахтах Березовская и Первомайская Кемеровской области. Материалом для исследования служила цельная периферическая кровь. Подготовку препаратов хромосом и учет aberrаций хромосом проводили в соответствии с требованиями, неоднократно описанными ранее [3]. ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Типирование локуса *TGFβ* (*rs1800469*) проводили методом аллель-специфической ПЦР (наборы НПФ «Литех», г. Москва). Статистическую обработку результатов вели с использованием программы «Statistica Trial 10.0»

### Результаты исследования

Исследование уровней генетических повреждений показало, что у рабочих шахт частота aberrантных метафаз ( $4,06 \pm 0,15\%$ ) была статистически выше, чем в контрольной группе ( $1,8 \pm 0,08\%$ ;  $p=0,000001$ ), что говорит о мутагенном характере воздействия угольного производства.

Анализ повреждаемости хромосом в зависимости от генотипов полиморфного локуса *rs1800469* гена *TGFβ* выявил отличия между генотипами СТ ( $2,23 \pm 1,98\%$ ) и ТТ ( $2,89 \pm 2,2\%$ ;  $p=0,02$ ); ТТ ( $2,89 \pm 2,2\%$ ) и СС ( $2,17 \pm 1,98\%$ ;  $p=0,03$ ) у шахтеров для показателя одиночные фрагменты. Также были выявлены отличия по показателю хроматидные обмены между генотипами СТ ( $0,03 \pm 0,17\%$ ) и ТТ ( $0,09 \pm 0,22\%$ ;  $p=0,008$ ).

### Обсуждение

Вопрос влияния различных генотипов *TGFβ* на уровень ХА еще недостаточно исследован. Santovito с коллегами установили, что носители минорного аллеля Т и генотипа СТ имели более низкий уровень сестринских хроматидных обменов по сравнению с обладателями других вариантов *TGFβ* [4]. В то время как в ходе нашего исследования было выявлено повышение ряда цитогенетических нарушений у носителей аллеля Т и генотипов ТТ и СТ. Однако, анализ литературы относительно влияния генотипов исследуемого полиморфизма на развитие различных заболеваний показал, что носители аллеля Т и генотипа СТ имели значительно повышенный риск развития ишемического инсульта, а также геморрагического и неустановленного инсульта [5].

Результаты данной работы позволят расширить имеющиеся представления о формировании индивидуальной чувствительности генетического аппарата человека к воздействию генотоксических факторов, а также, при более детальном исследовании, сформулировать рекомендации для работников угледобывающего производства в соответствии с их генетическими характеристиками.

### Заключение

Производственная среда угольных шахт оказывает негативное воздействие на геном рабочих. Причем наиболее высокую чувствительность продемонстрировали рабочие с генотипом ТТ и СТ.

Таким образом, интенсивность накопления хромосомных аббераций зависит не только от факторов среды, но и от конститутивных особенностей организма, определяемых, в том числе, генетическими полиморфизмами системы генов, обеспечивающих стабильность генома.

**Информация о спонсорстве.** Исследование было поддержано государственным заданием на 2019-2021 гг. № ГЗ 0352-2019-0011 (ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041410052-4).

### Список литературы

1. Тимофеева А.А. Уровень хромосомных аббераций, доза активных рибозомальных генов и полиморфизм генов репарации ДНК у шахтеров Кемеровской области / А.А. Тимофеева [и др.]. // Медицина в Кузбассе. 2018. Т. 17. № 3. С. 34–40.
2. Sporn M. TGF-β: 20 years and counting // *Microbes and Infection*. 1999. Vol. 1, pp. 1251–1253.

3. Carrano A.V., Natarajan A.T. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens / A.V., Carrano, A.T. Natarajan // *Mutat Res.* 1988. № 204(3), pp. 379–406.
4. Santovito A. Relationships between cytokine (IL-6 and TGF- $\beta$ 1) gene polymorphisms and chromosomal damage in hospital workers / A. Santovito [et al.]. // *Journal of Immunotoxicology.* 2016. Vol. 13(3), pp. 314–323.
5. Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study / P. Zhongxing [et al.] // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10, pp. 100–108.

### *References*

1. Timofeeva A.A. Uroven' hromosomnyh aberracij, doza aktivnyh riboomal'nyh genov i polimorfizm genov reparacii DNK u shahterov Kemerovskoj oblasti [Level of chromosomal aberrations, active ribosomal genes dose and polymorphism of DNA repair genes in miners of the Kemerovo region] / A.A. Timofeeva [i dr.] // *Medicina v Kuzbasse.* 2018. T. 17. № 3. S. 34–40.
2. Sporn M. TGF- $\beta$ : 20 years and counting // *Microbes and Infection.* 1999. Vol. 1. R. 1251–1253.
3. Carrano A.V., Natarajan A.T. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens / A.V., Carrano, A.T. Natarajan // *Mutat Res.* 1988. № 204(3). R. 379–406.
4. Santovito A. Relationships between cytokine (IL-6 and TGF- $\beta$ 1) gene polymorphisms and chromosomal damage in hospital workers / A. Santovito [et al.]. // *Journal of Immunotoxicology.* 2016. Vol. 13(3), pp. 314–323.
6. Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study / P. Zhongxing [et al.] // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10, pp. 100–108.

### **ДАнные ОБ АВТОРАХ**

**Соколова Анастасия Олеговна**, магистрант

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный университет*

*ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация  
n\_sov96@mail.ru*

**Минина Варвара Ивановна**, г.н.с. Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, д.б.н., доцент

---

*Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН  
пр-т Советский, 18, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация  
vminina@mail.ru*

**DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Sokolova Anastasiya Olegovna**, M.S. of biological sciences  
*Kemerovo State University (KemSU)  
6, Krasnaya st., Kemerovo, 650043, Russian Federation  
n\_sov96@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-9967-0562*

**Minina Varvara Ivanovna**, a leading researcher of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Ph.D. of biological sciences, docent  
*Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS  
18, Soviet ave., Kemerovo, 650000, Russian Federation  
vminina@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-3485-9123*