

- 1 Стожаров А. Н., Квиткевич Л. А., Солодка Г. А. Радиационная медицина // Учебное пособие. - 2000. - 154 с.
- 2 Шойхет Я. Н., Гордеев В. В., Колядо И. Б. Распространенность болезней у I поколения потомков (детей) жителей населенных пунктов на следе ядерного взрыва // Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты. III Междунар. симп., Челябинск, 2005. - С. 97-98.
- 3 Cohen B.L. Risks in perspective // J. of Amer. Phys. and Surgeons. - 2003. - Vol. 8, N 2. - P. 50-53.
- 4 Cooper G., Yuan Z., Stange K., Dennis L. Agreement of Medicare claims and tumor registry data for assessment of cancer-related treatment // Med. Care. - 2000. - Vol. 38, № 4. - P. 411-421.
- 5 Preston D. L., Shimizu Y., Pierce D. A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950-1997 // Radiat. Res. - 2003. - V.160. - P. 381-407.
- 6 Tanaka K., Lida S., Takeichi N., Chaizhunusova N.J., Gusev B. I., Apsalikov K. N. Unstable-type Chromosome Abberations in Lymphocytes from Individuals Living near Semipalatinsk Nuclear Test Site // Journal of Radiation Research - 2006. - Vol. 47. - Supplement A. - P. 159-164.
- 7 Parsons P. A. Radiation hormesis: an evolutionary expectation and the evidence // Appl. Rad. Isot. - 2000. - V.41, №9. - P. 857-860.
- 8 Prasad K. N., Cole W. C., Hasse G. M. Health risks of low dose ionizing radiation in humans: A review // Experiment. Biology and Medicine. - 2004. -Vol. 229, N 2.-P. 378-382.
- 9 Pollycove M., Feinendegen L. E. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: Possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage // Human and Experimental Toxicology. - 2003. -Vol. 22, N 6.- P. 290-306.
- 10 Stewart A., Kneale G. W. A-bomb survivors: factors that may lead to a re-assessment of the radiation hazard // Intern. J. Epidemiology. -2000. -Vol. 29, N 4. -P. 708-714.
- 11 Schubauer-Berigan M., Wenzl T. Leukemia mortality among radiation-exposed workers // Occup. Med. - 2001. - Vol. 16, № 2. - P. 271-287.
- 12 Szadkowska-Stanczyk I., Zmyslony M. Occupational exposure to electromagnetic fields and its health effects in electric energy workers // Med. Pr. - 2000. - Vol. 51, № 3. - P. 637-652.
- 13 Sipyagina A. E., Baleva L. S., Terletskaya R. N., Yakovleva I. N. The syndrom of ecological disadaptation in children, which have undergone influence of anthropogenous factors // VIII World Congress International society for adaptive medicine. Moscow. - 2006.- 25 p.
- 14 Ushakov I. B., Davydov B. I., Soldatov S. K. Remote sequelae of conditionally small dosages of irradiation (literature review) // Med Tr Prom Ecol 2000. - (1).-P. 21-5.

Тұжырым

2007-2009 ЖЫЛДАР АРАЛАҒЫНДА БОРОДУЛИХА АУДАНЫНЫҢ РАДИАЦИЯЛЫҚ ӘСЕР ЕТУГЕ ҰШЫРАҒАН ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ ӨЛІМ ЖАҒДАЙЛАРЫ

К.Н. Әпсалықов, З. Жоламбаева, К. Усабаев, М. Джамбаев

Бородулиха ауданының радиациямен экспондалған тұрғындарының өлім көрсеткіштерінің динамикасына эпидемиологиялық-статистикалық анализ репрезентативтік топтарды зерттеу арқылы жүргізілді. Өлімнің жалпы жағдайының радиогендік қаупі және себеп ретінде аурулардың басқа да кластары бойынша өлім жағдайлары анықталды.

Summary

MORTALITY OF THE POPULATION BORODULIHA DISTRICT WHICH WAS EXPOSED TO RADIOACTIVE INFLUENCE DURING 2007-2009

K.N. Apsalikov, Z. Zholambayeva, K. Usabayev, M. Dzhambayev

On representative groups of research the epidemiologo-statistical analysis of dynamics of indicators of a mortality of the population of Boroduliha district exhibited by radiation is carried out. Radiogenic risks of indicators of the general mortality and a mortality on separate classes of diseases as to the reasons are established.

УДК 616.1-614.876-055.62+575

Л.Б. Кенжина, А.М. Адылканова, С.С. Жакупова, Ш. Серикканкызы

*РГКП «Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г.Семей*

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ В ГРУППАХ РАДИАЦИОННОГО РИСКА, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ ПОТОМКАМИ, РОЖДЕННЫМИ ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ

Аннотация

На группе из 600 человек, представленной потомками, рожденных от облученных родителей в дозе 200 мЗв, проживающих в Бородулихинском районе ВКО изучен полиморфизм генов-кандидатов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Установлено, что наибольший вклад, оказывающий влияние на функциональное состояние эндотелия и участие в формировании сердечно-сосудистой патологии оказывает гетерозиготный вариант гена AGT-2 (33,4%).

Ключевые слова: полиморфизм генов, предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, группы радиационного риска, ионизирующее воздействие, потомки.

Введение. Так, многочисленными исследованиями определен круг кандидатных генов, вовлеченных в формирование гипертонической болезни [1-3]. Однако результаты многочисленных генетических исследований по поиску ассоциаций различных генов с предрасположенностью к АГ в различных популяциях мира оказались крайне противоречивы [4-6]. Вариабельность результатов генетико-эпидемиологических исследований может быть связана, как с генетической гетерогенностью исследованных популяций, так и с патофизиологическими особенностями в патогенезе БСК у представителей разных этнических групп [7-10]. По всей видимости в процессе расо- и этногенеза частоты аллелей и генотипов приобрели свою специфику у разных народов и это, в свою очередь, могло внести определенные нюансы в наследственную компоненту дифференциальной подверженности БСК в разных популяциях.

Другой важной проблемой низкой результативности картирования генов предрасположенности к БСК является фрагментарность проводимых исследований, которая не позволяет оценить комплексный характер взаимодействия генов (более 100 генов, вовлеченных в этиологию и патогенез развития БСК) и их конкретную роль в детерминации полигенной предрасположенности к заболеванию в той или иной популяции. В этой связи комплексная оценка вовлеченности различных полиморфных вариантов генов-кандидатов в формирование БСК в различных популяциях мира представляется крайне актуальной.

Материалы и методы. В работе было исследовано 600 образцов ДНК крови, полученной у 176 семей являющимися потомками II и III поколения лиц, включенных в экспонированную когорту, проживающих в Бородулинском районе ВКО.

Материалом для исследования послужила популяционная выборка индивидов I степени родства, являющиеся потомками II-III поколения лиц, подвергшихся радиационному воздействию, вследствие испытаний на

СИЯП, в количестве 600 человека (176 семей). С помощью анкетирования исследовали радиационный маршрут, совокупность средовых факторов, включающих состояние здоровья, образ жизни, социально-биологические характеристики, наличие вредных привычек, профессиональные вредности, особенности питания, уровень физической активности и многое другое.

Выбор генов был определен таким образом, что каждый ген был ассоциирован с основным профилем генетических исследований в данном направлении, так, ген AGT участвует в гомеостазе уровня артериального давления (ренин-ангиотензиновый каскад), ген PON активно участвует в липидном обмене (регулирует уровень ЛПВП), ген MTHFR ответственен за метаболизм гомоцистеина (увеличение которого в крови приводит к атеросклерозу, тромбозам).

Исследование выполнено в рамках НТП «Методы комплексной медико-генетической индикации и профилактики радиационно-индуцированных эффектов среди потомков лиц, подвергшихся облучению» № госрегистрации 01107РК00086.

Результаты и обсуждение. Предварительный анализ частот генотипов отдельных полиморфизмов - генетических маркеров риска развития (MTHFR-1, PON, AGT-2) относительно их ассоциации с сердечно - сосудистой патологией показал следующие результаты. В исследовании приняло участие 481 женщина (80,1%), 119 мужчин (19,9%), из них европейской национальности 245 человек (40,8%), азиаты составили 355 человек (52,9%). По возрасту распределение произошло по подгруппам следующим образом, первая подгруппа 10-29 лет – 183 чел (30,5%), вторая подгруппа 30-47 лет – 274 чел (45,6%), третья подгруппа 48-62 лет – 143чел (23,9%).

Общее распределение аллелей и генотипов по исследуемым локусам генов MTHFR-1, AGT-2 и PON в обследуемой популяции представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Частоты распределения сочетаний генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов в группе обследованных лиц.

Ген	Нормальная гомозигота G\G	Гетерозигота мутантная G/A	Мутантная гомозигота A/A
MTHFR-1	423 (70,5%)	177 (29,4%)	-
AGT -2	399 (66,5%)	201 (33,5%)	-
PON	476 (79,4%)	122 (20,3%)	2 (0,3%)

Как следует из таблицы, предрасполагающими генетическими факторами в раннем дебюте сердечно-сосудистой патологии являются гетерозиготные состояния G/A в 29,4% мутантных аллелей гена MTHFR-1, в 20,3% гена PON, в 33,5% гена AGT-2.

Учитывая полиэтиологичность сердечно-сосудистых заболеваний, которые развиваются в разном возрасте, исследуемые были распределены по возрастным подгруппам. Соотношение аллелей генотипов исследуемых генов в возрастных подгруппах представлено в табл. 2.

Таблица 2.

Анализ распределения аллелей генотипов исследуемых генов в возрастных подгруппах.

Ген	10-29 лет n=183 (30,5%)			30-47 лет n=124 (45,6%)			48-62 года n=65 (23,9%)		
	G\G	G/A	A/A	G\G	G/A	A/A	G\G	G/A	A/A
	MTHFR-1	128 (21,3%)	55 (9,2%)	-	188 (31,3%)	86 (14,3%)	-	95 (15,8%)	48 (8,1%)
AGT -2	137 (22,8%)	46 (7,7%)	-	179 (29,8%)	95 (15,8%)	-	84 (14%)	59 (9,9%)	-
PON	132 (22%)	49 (3,7)	2 (0,4%)	243 (40,4%)	31 (9,5%)	-	102 (17%)	41 (6,9%)	0

Как следует из таблицы, мутантная гетерозигота G/A преобладает в самой многочисленной, средней возрастной подгруппе от 30 до 47 лет по всем исследуемым генам MTHFR 1 - 14,3%, AGT 2 - 15,8%, PON 5,1%. Это аргументируется в пользу того, что именно в этом возрасте происходит максимальная активизация и «накопление» внешних и внутренних вредных воздей-

ствий являющихся предикторами заболеваний сердечно-сосудистой системы: гиподинамия, вредные привычки, несбалансированное питание, стрессы и т.д. Все эти факторы имеют прогностическую значимость в плане раннего фенотипического развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других бо-

лезней системы кровообращения, гетерозиготно-ассоциированных с исследуемыми генами.

Ген MTHFR-1 расположен на коротком плече 1 хромосомы (1p36.3), мутации в нем могут приводить к снижению функции фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты и метионина, что в свою очередь приводит к гипергомоцистеинемии. Исследованиями последних 15 лет установлено, что гомоцистеин явля-

ется ранжированным, независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии, атеросклероза. Полагают, что гипергомоцистеинемия – более информативный показатель развития болезни сердечно-сосудистой системы, чем холестерин.

Результаты генотипирования полиморфизмов гена MTHFR-1 представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Частоты генотипов полиморфного гена MTHFR-1 в группе обследованных лиц основной группы.

Генотипы и аллели гена MTHFR-1	Частота аллельных вариантов	
	Число лиц (n)	%
Генотипы		
G/G	424	70,6
G/A	176	29,4
A/A	-	-
Аллели		
G	512	85,3
A	88	14,7

Как следует из таблицы, частота G/A генотипа гена MTHFR-1 в исследованной нами выборке составила 29,4%. Данное значение ниже по сравнению со значениями известных литературных данных, однако эти результаты сочетаются с данными, свидетельствующими о значительных межрасовых и межэтнических различиях распределений гена в популяциях.

Ген PON локализован на длинном плече 7 хромосомы (7q21.3) и отвечает за синтез параоксоназы - белка

плазмы крови, играющего важную роль в детоксикации фосфорорганических соединений. Ген имеет два аллеля, коррелирующих с высоко активной и низко активной формами этого фермента. В случае замены глицина на аргинин по 192 позиции (Gln192Arg) образуется аллель, соответствующий высокоактивной форме фермента, вносящего вклад в атерогенез и атеротромбоз сердечно-сосудистых патологий. Результаты генотипирования полиморфизмов гена PON представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Частоты генотипов полиморфного гена PON в группе обследованных лиц основной группы.

Генотипы и аллели гена PON	Частота аллельных вариантов	
	Число лиц (n)	%
Генотипы		
G/G	476	79,4
G/A	122	19,8
A/A	2	0,3
Аллели		
G	1074	89,3
A	124	10,5

Как следует из таблицы, у 55 обследованных (20,3%) выявлена мутация гена PON Gln192Arg. Частота патологической гетерозиготы составила 10,5%, что несколько отличается от теоретически ожидаемого общепопуляционного распределения. Однако, отчетливо прослеживается, снижение частоты генотипа G/A в основной группе исследуемых, по сравнению с генами MTHFR-1 Ala222Val (29,4%) и AGT-2 Met235Thr 33,4% соответственно (p < 0,05; 0,01 соответственно).

Хромосомная локализация гена ангиотензиноген AGT-2 - короткое плечо 1 хромосомы (1q42-q43). Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина. Наиболее значимым является рецептор ангиотензина I типа (AGT2), расположенный на эндотелии сосудов и опосредующий все основные эффекты ангиотензина II (артериальная гипертензия, которая сама по себе может привести к сердечной недостаточности или к инфаркту миокарда). Изменения экспрессии или структуры гена AGT2 в результате точечных мутаций (полиморфизмов) могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации элементов сосудистой стенки, окклюзии просвета сосуда, поэтому ген AGT2 рассматривается как один из важных генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-

сосудистой системы (Weir M.R., 2002). Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена AGT, из которых наиболее изученным является M235T (J. Karlsson, H. Melhus et al). AGT-2 является важным звеном системы регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Многие из доступных литературных источников демонстрируют ассоциацию гетерозиготного генотипа с проявлением артериальной гипертензией.

Результаты генотипирования полиморфизмов гена AGT-2 представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Частоты генотипов полиморфного гена AGT-2 в группе обследованных лиц основной группы.

Генотипы и аллели гена AGT-2	Частота аллельных вариантов	
	Число лиц (n)	%
Генотипы		
G/G	399	66,5
G/A	201	33,4
A/A	-	-
Аллели		
G	999	83,3
A	201	16,7

Данные таблицы свидетельствуют, что гетерозиготный генотип G/A в 33,4% обуславливает вероятность раннего развития предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии. Если сравнить данный результат с нашими исследованиями генов MTHFR-1 и PON, то можно отметить что по гену AGT-2 наибольший процент патологической гетерозиготы (33,4% и 29,4%, 20,3% соответственно), а также наибольшую частоту патологического аллеля A (16,7% и 14,7%, 10,5% соответственно).

Проведенное нами исследование показало, что наибольший вклад, оказывающий влияние на функциональное состояние эндотелия и определенное участие в формировании сердечно-сосудистой патологии оказывает гетерозиготный вариант гена AGT-2 (33,4%), в сравнении с генами MTHFR-1 (29,4%) и PON (19,8%). Установлено, что мутантный гомозиготный локус M235T может быть надежным маркером риска артериальной гипертензии.

Результаты нашего исследования разнятся с литературными данными о частоте полиморфизмов в популяции. По разным источникам полиморфизм гена MTHFR-1 в гомозиготном состоянии (G/G) встречается от 10% до 16%, в гетерозиготном состоянии (A/G) от 40% до 56%. Преобладающий генотип в популяции: (G/A). Частота встречаемости в европейских популяциях полиморфизма гена AGT-2 в гетерозиготном состоянии (A/G) 15-20%. По гену PON эта цифра составляет по разным данным от 10% до 20%. Наблюдаемое превышение внутриэтнических различий над межэтническими по частоте точечных мутаций исследуемых генов может быть обусловлено влиянием экологических факторов, обладающих повышенной мутагенной активностью.

Данный молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов (MTHFR-1, PON, AGT-2), ассоциированных с предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии у потомков лиц II и III, подвергавшимся воздействию испытаний на СИЯП поможет существенно дополнить информацию о факторах, влияющих на прогноз в отношении поражения органов-мишеней данной системы, особенно у лиц молодого возраста (потомки, рожденные от облученных родителей).

Результаты исследования сведения служат существенным пополнением знаний о полиморфизме генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний в различных как этнических группах, так и варианты их проявления у потомков лиц, подвергшихся длительному

радиационному воздействию, вследствие испытаний на СИЯП.

Литература:

1 Деренко М. В. Изменчивость митохондриальной ДНК у коряков, эвенков и якутов: Автореф... канд. биол. наук. - Москва, 1997. - 23 с.

2 Затеищиков Д. А., Минушкина Л. О., Кудряшова О. Ю. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // Кардиология. - 2000. - №11. - С. 28-32.

3 Нефёдова Ю. Б. Роль структурных полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы и а-аддуцина в формировании наследственной предрасположенности к развитию гипертонической болезни.: Автореф... канд. мед. наук. - 1999. - 24 с.

4 Никитин Ю. П., Воевода М. И., Долгих М. М., Малютин С. К. Полиморфизм гена ангиотензин превращающего фермента: популяционно-генетическое исследование. // «Артериальные гипертензии» материалы международного симпозиума. - Москва, 1997. - с.144.

5 Чистяков А. Д., Демуров Л. М., Кондратьев Я. Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции. // Молекул. биол., 1998. - Т. 32, № 9. - с. 410-415.

6 Britten M. B., Schachinger V., Dimmeler S., Zeiger A. M. // EC NOS-polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction // XXI Congress of the European Society of Cardiology, 1999; Barcelona, Abstract: 907.

7 Budoff M. J., Yang T. P., P. M. Shewelle, D. H. Lamont, B.H. Brundagell Ethnic Differences in Coronary Atherosclerosis // American College of Cardiology, 2002, 39, 3:408-412.

8 Chang K., Fujeta T. // Lack of mutations in epithelial sodium channel beta-subunit gene in human subjects with hypertension // J. Hypertens, 2000; 12 :1417-1419.

9 Kranjec I., Cerne A. et al. // Genetic polymorphism (ACE I/D and e-NOS 4a/b) is associated with endothelial dysfunction in patients first clinical manifestation of coronary artery disease // XXIII Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden, 2001, abstract P987.

10 Zee Robert Y. L., Fernandez-Ortiz Antonio, Macaya Carlos, Pintor Emilio, Lindpaintner Klaus, Fernandez-Cruz Arturo IID/ I Polymorphism and Incidence of Post-PTCA Restenosis A Prospective, Angiography-Based Evaluation // Hypertension, 2001; 37:851-855.

Тўжырым

СӘУЛЕЛЕНГЕН АТА-АНАДАН ТУЫЛҒАН ҰРПАҚТАРДАН ТҰРАТЫН РАДИАЦИЯЛЫҚ ҚАУІПТІ ТОП АРАСЫНДА ГЕН-КАНДИДАТТАРДЫҢ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫР АУРУЛАРЫНА БЕЙІМДІЛІК ПОЛИМОРФИЗМІ ЗЕРТТЕЛДІ

Л.Б. Кенжина, А.М. Адылканова, С.С. Жакупова, Ш. Серикқанқызы

ШҚО Бородулиха ауданында тұрып жатқан, 200 мЗв доза мөлшерде сәулеленген ата-анадан туылған ұрпақтардан құрылған 600 адамнан тұратын топтың ген-кандидаттарының полиморфизмі жүрек-қан тамыр ауруларына бейімділігі зерттелді. Белгілі болғаны, эндотелидің функциональдік жағдайына әсер етуші үлесті және жүрек-қан тамыр патологиясының қалыптасуына геннің гетерозиготтық варианты AGT -2(33,4%) әсер еткен.

Summary

STUDYING OF POLYMORPHISM OF GENES-CANDIDATES OF PREDISPOSITION TO CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE GROUPS OF RADIOACTIVE RISK PRESENTED BY DESCENDANTS, BORN FROM THE IRRADIATED PARENTS

L.B. Kenzhina, A.M. Adyilkanova, S. Zhakupova, Sh. Serikkankyzy

On group of 600 persons, presented the descendants, born from the irradiated parents in a dose 200 mSv, living in Bородуlihinsky district VKO study polymorphism of genes-candidates of predisposition to cardiovascular diseases. It is established that the greatest contribution influencing a functional condition of an endothelium and participation in formation of a cardiovascular pathology renders a heterozygotic variant of gene AGT-2 (33,4 %).