

1978. – Vol. 157. – P. 65–85.

5. Курбатова О.Л. Этнодемографические процессы и экологическая ситуация в Москве в свете проблемы генетической безопасности населения // Безопасность России., т. Безопасность и устойчивое развитие крупных городов. – М.: МГФ «Знание». – 1998. – С. 311–335.
6. Калабушкин Б.А., Курбатова О.Л., Понедоносцева Е.Ю., Климанов А.Е. Загрязнение окружающей среды и проблема генетической безопасности городского населения // Доклады III Международной конференции «Экополис-2000: Экология и устойчивое развитие города». – М.: Изд-во РАМН. – 2000. – С. 216–217.
7. Федота А.М., Козлов А.Н. Исследование уровня генетической безопасности городского населения // Цитология и генетика. – 2005. – Т. 39, №4. – С. 41–44.
8. Cavalli-Sforza, L.L., Bodmer W.F. The genetics of human populations / San Francisco: Freeman and Comp. – 1971. – 965 p.
9. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях / Под ред. Ю.П. Алтухова. – М.: Наука. – 2004. – 619 с.
10. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. – Харків, 2007. – 288 с.

FEDOTA A.M.

V.N. Karazin Kharkov National University

Ukraine, 61022, Kharkov, Svoboda sq., 4, e-mail: afedota@mail.ru

ANALYSIS OF DYNAMICS OF GENETIC AND DEMOGRAPHIC PARAMETERS IN THE SMALL URBAN AND RURAL POPULATIONS OF EASTERN UKRAINE

Aims. Genetic and demographic characteristics of small rural and urban populations of Kharkov region had been investigated and their dynamics over the past twelve years had been analyzed. **Methods.** Different types of methods of human genetic (population and genetic-epidemiological study, estimating of marital structure and random inbreeding) and statistical analysis had been carried out. **Results.** The investigation has been conducted on some Eastern Ukraine populations for 1996 and 2008 has shown that the demographic process of small towns and villages has such characteristics as follows: the decreasing of effective numbers, the share lowering of the persons to be married and the share reducing of ones in the reproductive age. **Conclusions.** The data indicate that founded estimates of genetic and demographic parameters may be a cause of increasing of the level of inbreeding and frequencies of autosomal recessive disorders in Ukrainian populations.

Key words: population, sex-age structure, marriage structure, genetic safety.

ФЕДОТА А.М.¹, БЕЛЯЕВА Л.В.², СОЛОДЯНКИН А.С.³, АДМАКИНА А.В.¹

¹ *Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

Украина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4, e-mail: afedota@mail.ru

² *Национальный технический университет «Харьковский Политехнический Институт»*

Украина, 61000, г. Харьков, ул. Фрунзе, 21, e-mail: belyaeval@inbox.ru

³ *ННЦ Институт экспериментальной и клинической ветеринарной медицины*

Украина, 61023, г. Харьков, ул. Пушкинская, 83, e-mail: alex_solod@mail.ru

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА MTHFR С ОНКОПАТОЛОГИЯМИ У ПРОБАНДОВ С ПСОРИАЗОМ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

Фолат–зависимый одноуглеродный метаболизм (ФОСМ) играет существенную роль в процессах канцерогенеза, однако степень варьирования его вклада в патологические процессы зависит от полиморфных вариантов отдельных генов, регулирующих фолатный обмен в клетке [1–5]. По данным литературы известно, что полиморфные варианты генов одноуглеродного метаболизма, особенно MTHFR, могут быть ассоциированы с различными формами онкопатологий в отдельных популяциях [6–11]. По дан-

ным отечественных авторов, не показано статистически значимой разницы между частотами генотипа ТТ или аллеля Т гена MTHFR у больных раков и среди населения [12]. Ряд исследователей связывают возникновение и развитие онкопатологий не только со снижением активности метилентетрагидрофолат редуктазы, обуславливающей гипометилирование и индукцию хромосомных aberrаций в клетках, но и с сопутствующим вкладом средовых факторов (табакокурение, употребление алкоголя, низкофо-

латная диета) на фоне предикторного генотипа. Представлены данные об отрицательной ассоциации онкопатологий с отдельными мультифакториальными генодерматозами [13]. В связи с неоднозначностью проблематики актуально

Материалы и методы

Сбор первичной информации и биологических образцов проводился на базе ХОККВД №1. Проанализирована генеалогическая информация о 68 больных псориазом и их 440 родственниках I и II степеней родства. Контрольную группу для расчета популяционных частот онкопатологий в харьковской популяции составили 273 человека. Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы периферической крови 68 пробандов. От всех участников исследования или их родственников было получено письменное согласие на участие в данной работе. Выделение ДНК проводилось с помощью наборов для экстракции «ДНК Diatom DNA Prep 100» («Isogene Lab. Ltd»). Для полиморфизма С677Т реакция амплификации проведена с использованием наборов «GenPak

Результаты и обсуждение

Проведено исследование ассоциаций между наследственной отягощенностью онкопатологиями родственников больных псориазом с полиморфными вариантами С677Т и А1298С по гену МТНFR в восточно-украинской популяции. Проведенный ранее анализ взаимосвязи псориаза с онкопатологиями – раком желудочно-кишечного тракта и легкого, показал отрицательную ассоциацию между этими распространенными тяжелыми мультифакториальными заболеваниями. Наблюдаемая частота различных форм рака среди больных псориазом в возрасте от 50 лет (0 %) была статистически значимо ниже теоретически ожидаемой (2,47 %), что свидетельствует в пользу предположения о метаболических различиях данных патологических процессов [13]. Известно, что мультифакториальные заболевания являются возрастзависимыми. Средний возраст начала онкопатологий в целом в харьковской популяции составляет 57,1 года, для мужчин 58,7 года, для женщин – 55,0 лет. Средний возраст начала рака легкого для мужчин – 55,5 года, рака желудка – 61,9 года, для женщин – 50,5 года и 59,6 года, соответственно [16]. Поскольку данная возрастная группа характеризуется стадией поздней зрелости, выборка больных псориазом для регистрации среди них и их родственников больных с онкопатологиями включала 68 пробандов и из

проведение исследований ассоциаций полиморфных вариантов генов фолатного обмена с онкопатологиями в каждой конкретной популяции, что и стало целью данной работы.

МТНFR PCR test» («Isogene Lab.Ltd») на термоджеле BIOMRTRA T3000 по стандартной методике производителя. Генотипирование полиморфизма А1298С проводилось методом ПДРФ, с участием однонуклеотидных праймеров [14] и эндонуклеазы рестрикции MboII. Электрофоретический анализ проведен с использованием наборов для электрофореза «АмплиСенс» («АмплиСенс»), в 2% и 3% агарозном геле. Разница частот генотипов оценивалась с помощью преобразования Фишера путём угловой трансформации. Статистические гипотезы проверены с помощью критерия t на уровне значимости $p < 0,05$, 0,01 [15]. Базы данных созданы в программе Microsoft Excel. Расчёты выполнены в программах Microsoft Excel и Statistica-6.

родственников I степени родства – только родителей, из родственников II степени родства – только прародителей, в возрасте от 50 лет, так как более молодые родственники, вероятно, еще не дожили до возраста манифестации рака. Изучение фактической частоты злокачественных новообразований среди больных псориазом показало, что среди них лиц с онкозаболеваниями не обнаружено. Популяционная частота онкопатологий для населения харьковского региона составила 6,95 %.

Обнаружена статистически значимая более высокая отягощенность онкопатологиями родственников I степени родства пробандов с генотипами СС–АА и ТТ–АА по сравнению с популяционной частотой (табл.).

Наименее отягощенными больными онкопатологиями родственниками I степени родства оказались пробанды с генотипом СТ–АС относительно пробандов с другими генотипами. Пробанды с генотипом СТ–АС наименее отягощены по сравнению с пробандами генотипа СТ–СС ($tst = 2,07$, $tf = 3,5$, $p < 0,01$), наименее отягощены больными родственниками женского пола по сравнению с пробандами генотипа СС–АА ($tst = 2,09$, $tf = 2,3$, $p < 0,05$), наименее отягощены родственниками женского ($tst = 2,09$, $tf = 2,3$, $p < 0,05$) и мужского ($tst = 2,04$, $tf = 2,2$, $p < 0,05$) пола по сравнению с пробандами гено-

типа ТТ–АА.

Отягощенность пробандов с различными генотипами больными онкопатологиями родственниками II степени родства по материнской линии лежит в пределах 3,6–8,3 %, по отцовской линии – 4,2–50 %.

Известно, что носительство аллеля Т в позиции 677 и аллеля С в позиции 1298 гена MTHFR в гомозиготном состоянии показано как существенный компонент высокого риска развития сосудистых и репродуктивных нарушений [17], предраковых и раковых состояний [6–11]. По данным ряда авторов, у больных псориазом отмечается гипергомоцистеинемия [18]. Наши исследования показали, что среди больных псориазом выше доля гетерозигот С677Т, чем среди

населения (СТ – 50,6 % проти СТ – 33,7 %, $t_{st} = 2,58$, $t_f = 2,93$, $p < 0,01$). Отечественные авторы [19] отмечают, что в украинских популяциях у гетерозигот С677Т, дигетерозигот С677Т/А1298С отмечаются наиболее высокие значения уровня гомоцистеина в плазме крови. Избыток гомоцистеина в организме корректируется путем его превращения в метионин или цистеин. Известно также, что цистеин является мощным антиоксидантом [20], что, вероятно, является одним из онкопротекторных факторов не только для больных псориазом, но и для их родственников I степени родства, носителей исследуемых аллелей гена MTHFR в гетерозиготном состоянии.

Таблица. Частота онкопатологий среди родственников I степени родства

Генотип пробанда	Пол пробанда	♀		♂		Σ		t	p
		n	%	n	%	n	%		
CC–AA	♀	5	25	6	50	11	37,5	3,0	<0,05
	♂	11	10	10	0	21	5	0,9	>0,05
	Σ	16	14,3	16	14,3	32	14,3	1,6	>0,05
CC–AC	♀	4	33,3	3	0	7	16,7	1,3	>0,05
	♂	12	9,1	13	18,2	25	13,6	1,6	>0,05
	Σ	16	14,3	16	14,3	32	14,3	1,6	>0,05
CC–CC	♀	3	0	3	0	6	0	0	>0,05
	♂	2	0	2	0	4	0	0	>0,05
	Σ	5	0	5	0	10	0	0	>0,05
CT–AA	♀	2	0	2	0	4	0	0	>0,05
	♂	11	10	11	10	22	10	0,9	>0,05
	Σ	13	8,3	13	8,3	26	8,3	0,6	>0,05
CT–AC	♀	5	0	6	20	11	10	0,8	>0,05
	♂	14	7,7	13	0	27	3,8	1,3	>0,05
	Σ	19	5,6	19	5,6	38	5,6	0,7	>0,05
CT–CC	♀	2	0	3	50	5	25	1,6	>0,05
	♂	–	–	–	–	–	–	–	–
	Σ	2	0	3	50	5	25	1,6	>0,05
TT–AA	♀	6	50	5	25	11	37,5	3,0	<0,05
	♂	5	0	7	40	12	20	1,7	>0,05
	Σ	11	22,2	12	33,3	23	27,8	2,9	<0,05

Примечания: n – число родственников, t – критерий Стьюдента, p – уровень значимости.

Выводы.

При генетическом анализе мультифакториальных заболеваний актуально исследование генетической компоненты, взаимодействия ге-

нов генных сетей рассматриваемых патологий, и средовой компоненты, что будет продолжено в последующих работах.

Авторы выражают глубокую благодарность главному врачу ХОККВД №1 проф. П.П. Рыжко, зав. стационаром ХОККВД №1 Л.В. Роценюк, врачу–дерматовенерологу ХОККВД №1 В.М. Воронцову, заведующему лабораторией молекулярной диагностики и эпизоотологии НИЦ «ИЭКВМ» А.П. Герилевичу за плодотворное сотрудничество при выполнении исследования.

Литература

1. Gibson T.M., Brennan P., Han S. et al. Comprehensive evaluation of one-carbon metabolism pathway gene variants and renal cell cancer risk // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, №10. – P. 261–265.
2. Levine A.J., Lee W., Figueiredo J.C. et al. Variation in folate pathway genes and distal colorectal adenoma risk: a sigmoidoscopy-based case-control study // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol. 22, №4. – P. 541–552.
3. Figueiredo J.C., Levine A.J., Lee W.H. et al. Genes involved with folate uptake and distribution and their association with colorectal cancer risk // *Cancer Causes Control*. – 2010. – Vol. 21, №4. – P. 597–608.
4. Levine A.J., Figueiredo J.C., Lee W. et al. A candidate gene study of folate-associated one carbon metabolism genes and colorectal cancer risk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2010. – Vol. 19, №7. – P. 1812–1821.
5. Collin S.M., Metcalfe C., Zuccolo L. et al. Association of folate-pathway gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a population-based nested case-control study, systematic review, and meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2009. – Vol. 18, №9. – P. 2528–2539.
6. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2003. – Vol. 12, №10. – P. 270–279.
7. Martin D.N., Boersma B.J., Howe T.M. et al. Association of MTHFR gene polymorphisms with breast cancer survival *BMC* // *Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 257.
8. Sohl K.J., Croxford R., Yates Z. et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96. – P. 134–144.
9. Marchand L.L., Wilkens L.R., Kolonel L.N. et al. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev*. – 2005. – Vol. 14, №5. – P. 1198–1203.
10. Hubner R.A., Houlston R.S. MTHFR C677T and CRC risk: A meta-analysis of 25 populations // *Cancer Genet.* – 2006. – Vol. 120, №5. – P. 1027–1035.
11. Toffoli G., Gafa R., Russo A et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and risk of proximal colon cancer in North Italy // *Clinic Cancer Res*. – 2003. – Vol. 9. – P. 743–748.
12. Лозинська М.Р., Чорна Л.Б., Макух Г.В., Лозинський Ю.С. Апельний поліморфізм С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази у хворих на рак товстої кишки // *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. – 2012. – Т. 10, №1. – С. 51–57.
13. Федота А.М., Беляева Л.В., Винокурова Е.И., Безродная А.И. Исследование ассоциаций псориаза и онкопатологий // *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер.: біологія*. – 2008. – Вип. 7, №814. – С. 52–56.
14. Bagheri M., Rad I.A., Omrani M.D. et al. C677T MTHFR and A1298C Mutations in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with Recurrent Abortion from the Iranian Azeri Turkish // *In. J. of Fert. And Ster.* – 2010. – Vol. 3. – P. 134–139.
15. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. – Х.: ХНУ, 2007. – 288 с.
16. Беляева Л.В. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника. Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Х.: ХНУ, 2004. – 20с.
17. Wehby G.L., Murray J.C. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence / G. L. Wehby, // *Oral. Dis.* – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 11–19.
18. Brazzelli V. et al. Homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 23, №3. – P. 911–916.
19. Назарько І.М., Акопян Г.Р., Андреев Є.В. Перші результати дослідження рівня гомоцистеїну та поліморфних варіантів генів фолатного обміну в українських пацієнтів з ішемічною хворобою серця // *Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики: зб. наук. праць*. – 2011. – Вип. 21. – С. 358–366.
20. Salaspuro V. Interaction of alcohol and smoking in the pathogenesis of upper digestive tract cancers – possible chemoprevention with cysteine: doctoral dissertation (article-based) // *Univ. of Helsinki.* – Helsinki, 2006. – 79 p.

FEDOTA A.M.¹, BELYAEVA L.V.², SOLODYANKIN A.S.³, ADMAKINA A.V.¹

¹ *V.N. Karazina Kharkiv National University*

Ukraine, 61022, Kharkiv, Svoboda str., 4, e-mail: afedota@mail.ru

² *Nationally Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»*

Ukraine, 61000, Kharkov, Frunze str., 21, e-mail: belyaeval@inbox.ru

³ *NNTS «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine»*

Ukraine, 61023, Kharkov, Pushkinska str., 83, e-mail: alex_solod@mail.ru

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF POLIMORPHIC VARIANTS OF MTHFR GENE IN CANCER PROBANDS WITH PSORIASIS AND THEIR RELATIVES

Aim. Research association of polymorphic variants of genes of folate metabolism with cancer in a ukrainian population had been investigated. **Methods.** Genealogical analysis of 68 probands and 440 relatives was car-

ried out. Genomic DNA of 68 patients was analyzed by polymerase chain reaction. **Results.** Statistically significant higher cancer pathology burdened with native I-degree relatives of probands compared to genotypes CC-AA and TT-AA compared with population frequency. Probands with genotype CT-AC were the least burdened by native I-degree relatives with cancer pathology. **Conclusion.** The study of the frequency of malignant neoplasms in patients with psoriasis showed that among them persons with oncological diseases are not detected. It is known that cysteine is a powerful antioxidant, that, apparently, is one of the factors cancer protector not only for patients with psoriasis, but also for their native I-degree relatives as heterozygotes for single nucleotide polymorphisms C677T and A1298C MTHFR gene.

Key words: psoriasis, cancer, hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase.

ШЕМЕТУН Е.В., ТАЛАН О.А., ПИЛИНСКАЯ М.А.

*ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»
Украина, 04050, Киев, ул. Мельникова, 53, e-mail: shemetun@bigmir.net*

РАДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ КОМПЛЕКСНОГО ВИТАМИННОГО ПРЕПАРАТА «ВЕТОРОН» В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Проблема повышения устойчивости организма человека к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды приобретает все большую актуальность в связи с возрастающей мутагенной нагрузкой радиационной природы. Ионизирующее излучение на клеточном уровне вызывает сдвиг прооксидантно-антиоксидантного равновесия в направлении активации процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах и жидкостях – т.е. оксидативный стресс. Оксидативный стресс является индуктором ряда неспецифических реакций, результатом которых может быть деструкция мембран, инактивация ферментов и гормонов, повреждение ДНК, нарушение клеточного цикла, гибель клетки, что может быть первопричиной медицинских последствий облучения человека, в том числе, патологии с мутационной компонентой [1, 2].

Предотвращение последствий облучения в опасных для человека дозах достигается путем применения профилактических противолучевых средств, в частности, радиопротекторов [3]. К

Материалы и методы

Материалом цитогенетического исследования служили лимфоциты периферической крови 10-ти условно здоровых волонтеров среднего возраста, отрицавших сознательный контакт с ионизирующим излучением и другими мутагенами. В качестве радиопротектора использовали комплексный витаминный препарат «Веторон» (Россия), содержащий водорастворимые формы витаминов Е (токоферол), С (аскорбиновая кислота) в концентрациях 40 мг/мл и А (ретинол) в концентрации 20 мг/мл.

наиболее известным радиопротекторам природного происхождения относятся витамины – токоферол, ретинол, каротиноиды, аскорбиновая кислота [4, 5]. Эти витамины являются мощными антиоксидантами и способны защищать клетки от оксидативного стресса путём нейтрализации свободных радикалов и приостановления реакций перекисного окисления в тканях [5].

Большинство исследований, посвящённых изучению антимуtagenных свойств указанных витаминов, проведено при их использовании здоровыми донорами в физиологически рекомендованных дозах [6, 7]. Однако возможность модификации витаминами цитогенетических эффектов, индуцированных ионизирующей радиацией в соматических клетках человека исследована недостаточно.

Целью нашей работы было изучение влияния комплексного витаминного препарата «Веторон» на уровень хромосомных повреждений, индуцированных рентгеновским облучением *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека.

Препарат «Веторон» добавляли в цельную кровь за 1 час до облучения в концентрации 40 мкг/мл, которая не оказывала токсического влияния на необлучённые лимфоциты периферической крови человека [5]. Кровь облучали в дозе 1 Гр на установке РУМ-17 (напряжение 200 кВ, сила тока 10 мА, фильтр: *Cu* 0,5 мм + *Al* 1 мм, мощность дозы 0,415 Гр/мин).

Культивирование лимфоцитов периферической крови осуществляли по стандартной методике [8] в течение 48 часов. Цитогенетический