

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.11.12-15>

Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови у рабочих угольных шахт Кузбасса, больных раком легкого

Баканова М.Л.^{1,2,3}, Минина В.И.^{1,3}, Тимофеева А.А.¹, Савченко Я.А.^{1,3}, Астафьева Е.А.^{1,2}, Глушков А.Н.¹

1 – ФГБНУ Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН
650000, Россия, г. Кемерово, пр-т Советский, д. 18

2 – ФГБОУ ВО Кемеровский Государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А

3 – ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет
650000, Россия г. Кемерово, ул. Красная, д. 6

Воздействие комплекса факторов производственной среды предприятий угольного цикла, может привести к возникновению различных легочных заболеваний. Подтвержденным биомаркером генотоксического воздействия, отражающим индивидуальную чувствительность к воздействию факторов окружающей среды, является частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека. Цель: изучение хромосомной нестабильности в клетках периферической крови у рабочих угольных шахт Кузбасса и у больных раком легкого, имеющих стаж работы на угольных шахтах Кузбасса. Материалом для исследования послужила периферическая кровь. Культивирование лимфоцитов крови для получения препаратов хромосом осуществляли стандартным полумикрометодом. Статистическая обработка проводилась с использованием методов непараметрической статистики, реализованных в программе «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Выявлено статистически значимое повышение частоты aberrантных метафаз у рабочих угольных шахт Кузбасса и у больных раком легкого, имеющих стаж работы на угольных шахтах Кузбасса, по сравнению со здоровыми донорами из группы сравнения.

Ключевые слова: рак легкого, цитогенетика, хромосомные aberrации, шахтеры.

Для цитирования: Баканова М.Л., Минина В.И., Тимофеева А.А., Савченко Я.А., Астафьева Е.А., Глушков А.Н. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови у рабочих угольных шахт Кузбасса, больных раком легкого. *Медицинская генетика* 2022; 21(11): 12-15.

Автор для корреспонденции: Баканова М.Л.; e-mail: mari-bakano@ya.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 20-44-420012.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.10.2022

Chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients in miners of the Kemerovo region

Bakanova M.L.^{1,2,3}, Minina V.I.^{1,3}, Timofeeva A.A.¹, Savchenko Ya.A.^{1,3}, Astaf'eva E.A.^{1,3}, Glushkov A.N.¹

1 – Federal Research Centre of Coal and Coal-Chemistry of Siberian Branch of the SD RAS
18, Sovetsky Ave., Kemerovo, 650000, Russian Federation

2 – Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation

3 – Kemerovo State University
6, Krasnaya str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

Mining has a direct impact on the environment and on the health of miners and is considered one of the most hazardous occupations worldwide. The aim of this study was the analysis of chromosomal aberrations (CAs) in lung cancer patients and healthy donors resident in the same territory. Statistical analysis were performed using nonparametric statistics (Mann-Whitney U Test for paired comparison of quantitative characteristics), logistic regression. It was determined that the CAs frequency (both chromatid- and chromosome-type aberrations) was significantly increased in lung cancer patients compared to control group.

Keywords: lung cancer; chromosomal aberrations; miners.

For citation: Bakanova M.L., Minina V.I., Timofeeva A.A., Savchenko Ya.A., Astaf'eva E.A., Glushkov A.N. Chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients in miners of the Kemerovo region. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2022; 21(11): 12-15. (In Russ.)

Corresponding author: Bakanova M.L., **e-mail:** mari-bakano@ya.ru

Funding. This work was supported by grant of the RFBR and the Kemerovo region in the framework of the scientific project no. 20-44-420012 r_a.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.10.2022

Введение

Горнодобывающая промышленность оказывает прямое воздействие не только на окружающую среду [1], но и на здоровье лиц, непосредственно занятых на данном производстве [2]. Постоянное воздействие комплекса факторов производственной среды предприятий угольного цикла, может привести к возникновению различных легочных заболеваний в том числе злокачественных новообразований легких [3]. Рак легкого (РЛ) — широко распространенная онкопатология, являющаяся ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований [4]. Подтвержденным биомаркером генотоксического воздействия, отражающим индивидуальную чувствительность к воздействию факторов окружающей среды, является частота хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах периферической крови человека [5]. Несмотря на широкое использование данного биомаркера, долгосрочные эффекты накопления повреждений хромосом у человека и их специфика в нетрансформированных клетках онкологических больных остаются предметом активных дискуссий.

Цель: изучение хромосомной нестабильности в клетках периферической крови у рабочих угольных шахт Кузбасса, больных РЛ.

Задачи:

1. Сопоставить уровень и спектр ХА в лимфоцитах периферической крови у рабочих угольных шахт Кузбасса и жителей той же местности, не занятых на производстве;
2. Сопоставить уровень и спектр ХА в лимфоцитах периферической крови у больных РЛ шахтеров и здоровых жителей;
3. Исследовать частоту ХА в лимфоцитах периферической крови у больных РЛ шахтеров и здоровых жителей с учетом статуса курения.

Методы

Обследовано 145 мужчин, жителей Кемеровской области (128 курящих), больных РЛ, первично поступивших на лечение в Кемеровский областной онко-

логический диспансер и имеющих (до заболевания) стаж работы на угольных шахтах Кузбасса (средний стаж 24 года). До забора крови для цитогенетического исследования больные не получали химиотерапевтического или радиологического лечения. После проведения обследования специалистами онкологического диспансера у всех обследованных была выявлена немелкоклеточная форма РЛ. Кроме того, были обследованы 288 здоровых шахтеров, работающих в настоящий момент на угольных шахтах Кузбасса (140 курящих, средний стаж 21 год). В группу сравнения вошли 183 мужчины (71 курящий), являющиеся донорами крови Кемеровского областного центра крови (жители той же местности, что и больные РЛ), которые к моменту сбора материала были здоровы, не имели хронических заболеваний, не принимали лекарственных препаратов, в течение трех месяцев до начала исследования не подвергались рентгенологическим обследованиям. Все обследованные доноры подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь. Культивирование лимфоцитов крови для получения препаратов хромосом осуществляли по стандартному полумикрометоду. Подготовка препаратов хромосом, отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям [6]. У каждого индивида анализировали от 200 до 1000 метафаз. Учитывали частоту хромосомных aberrаций, частоту aberrаций хроматидного типа и частоту aberrаций хромосомного типа. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA).

Для цитогенетических показателей рассчитывали медианы (Me), размах (min-max), выборочное стандартное отклонение (STD), средние значения (M), их стандартные ошибки (m). Распределение значений всех изученных количественных показателей сравнивалось с нормальным методом Колмогорова-Смирнова. По результатам анализа установлено, что распределение значений частоты ХА отличалось от нормального.

На основании этого в дальнейшем для попарного сравнения использовали ранговый U-тест Манна-Уитни.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что частота ХА у шахтеров, заболевших РЛ (и закончивших по состоянию здоровья работу на производстве), составила $3,44 \pm 0,19\%$; Ме: 3,00, размах: 0-12%. В группе здоровых и работающих в настоящее время на производстве шахтеров значения были выше и составили $3,86 \pm 0,14\%$; Ме: 4,00, размах: 0-12,5% ($p=0,04$). У всех обследованных шахтеров значения были статистически значимо выше, чем у мужчин из группы сравнения ($1,43 \pm 0,09\%$; Ме: 2,00; размах: 0-8%; $p = 0,000001$).

Анализ встречаемости отдельных типов ХА у обследованных индивидов позволил установить, что у рабочих угольных шахт, больных РЛ, больше, чем в группе сравнения была частота aberrаций как хроматидного ($2,28 \pm 0,14\%$; Ме: 2,00 против $0,77 \pm 0,06\%$; Ме: 0,50; $p=0,0000001$), так и хромосомного типов ($1,16 \pm 0,13\%$; Ме: 1,00 против $0,75 \pm 0,08\%$; $p=0,04$). В группе здоровых шахтеров aberrации как хроматидного ($2,37 \pm 0,12\%$), так и хромосомного типов ($1,69 \pm 0,08\%$) также регистрировались чаще, чем в контроле ($0,77 \pm 0,06\%$; Ме: 0,50; и $0,75 \pm 0,08\%$; Ме: 0,50 соответственно, $p=0,0001$).

Оценка уровня ХА обследованных в зависимости от статуса курения показала значимые отличия у курящих и некурящих при сравнении рабочих угольных шахт Кузбасса и больных РЛ, имеющих стаж работы на угольных шахтах Кузбасса, с группой сравнения ($p=0,000001$). Среди обследованных курящих показатели уровня ХА достигли статистической значимости по сравнению с некурящими у шахтеров, больных РЛ ($p=0,03$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено накопление повреждений хромосом разных типов в лимфоцитах периферической крови рабочих угольных шахт Кузбасса, как больных РЛ, так и здоровых. Это может свидетельствовать о мутагенном характере воздействия факторов производственной среды на организм работающих. Важно отметить, что наибольших значений частота ХА достигала у здоровых шахтеров и, соответственно, подвергающихся нагрузке генотоксикантами не в прошлом, а в настоящее время.

Представляется перспективным в дальнейшем для выяснения возможной специфики РЛ у шахтеров провести сравнение с группой больных РЛ, не работавших на производстве.

Установлено, что ХА регистрируются у больных РЛ шахтеров статистически значимо чаще, чем в группе сравнения. Эти результаты согласуются с результатами цитогенетических исследований онкологических больных с солидными опухолями [7-9]. С другой стороны, известно, что работники угольных предприятий в процессе своей профессиональной деятельности подвергаются мощному воздействию факторов производственной среды, способствующих накоплению повреждений ДНК [10]. Так, у шахтеров Чехии, подвергавшихся интенсивному воздействию радона, было отмечено, что повышение частоты встречаемости клеток с ХА на 1% сопровождалось повышением риска РЛ на 62% [11]. В нашем исследовании был описан эффект накопления повреждений хромосом у больных немелкоклеточным РЛ, имевших опыт работы в угольных шахтах. Однако он оказался даже несколько ниже, чем у здоровых шахтеров. Этот факт требует дополнительного осмысления и привлечения дополнительных групп сравнения.

Литература

1. International Council on Mining & Metals. Mining With Principles. Annual Report. 2018
2. da Silva F.M.R. Júnior, Tavella R.A., Fernandes C.L.F., Dos Santos M. Genetic damage in coal and uranium miners. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021 Jun;866:503348. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503348.
3. Taeger D., Pesch B., Kendzia B., et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(5):467-477. doi:10.5271/sjweh.3513
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937.
5. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д. и др. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека. *Генетика*. 2001;37(4):549-557.
6. Bucton K. E., Evans H. J. Methods for the analysis of human chromosome aberrations // WHO. Geneva, 1993. 66 p.
7. Баканова М.Л., Соболева О.А., Минина В.И., Савченко Я.А., Рыжкова А.В., Титов Р.А., Титов В.А., Боярских У.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Вклад полиморфных вариантов генов фолатного цикла в цитогенетическую нестабильность клеток крови больных раком легкого. *Медицинская генетика*. 2017;16(3):12-19.
8. Vodicka P., Polivkova Z., Sytarova S. et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis*. 2010; 31:1238-1241.

9. Vodenkova S., Polivkova Z., Musak L. et al. Structural chromosomal aberrations as potential risk markers in incident cancer patients. *Mutagenesis*. 2015; 30(4): 557-563.
10. León-Mejía G., Quintana M., Debastiani R., et al. Genetic damage in coal miners evaluated by buccal micronucleus cytome assay. *Eco-toxicol Environ Saf*. 2014;107:133-139. doi:10.1016/j.eco-env.2014.05.023.
11. Smerhovský Z., Landa K., Rössner P., et al. Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations. *Mutat Res*. 2002;514(1-2):165-176. doi:10.1016/s1383-5718(01)00328-x
5. Bochkov N.P., Chebotarev A.N., Katosova L.D., Platonova V.I. The database for analysis of quantitative characteristics of chromosome aberration frequencies in the culture of human peripheral blood lymphocytes. *Russian Journal of Genetics*. 2001;37(4): 440-447.
6. Bucton K. E., Evans H. J. Methods for the analysis of human chromosome aberrations // WHO. Geneva, 1993. 66 p.
7. Bakanova M.L., Soboleva O.A., Minina V.I., et al. Vklad polimorfnykh variantov genov folatnogo tsikla v tsitogeneticheskuyu nestabil'nost' kletok krovi bol'nykh rakom legkogo [Association of polymorphism of folate metabolism genes and chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2017;16(3):12-19. (In Russ.)
8. Vodicka P., Polivkova Z., Sytarova S. et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis*. 2010; 31:1238-1241.
9. Vodenkova S., Polivkova Z., Musak L. et al. Structural chromosomal aberrations as potential risk markers in incident cancer patients. *Mutagenesis*. 2015; 30(4): 557-563.
10. León-Mejía G., Quintana M., Debastiani R., et al. Genetic damage in coal miners evaluated by buccal micronucleus cytome assay. *Eco-toxicol Environ Saf*. 2014;107:133-139. doi:10.1016/j.eco-env.2014.05.023.
11. Smerhovský Z., Landa K., Rössner P., et al. Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations. *Mutat Res*. 2002;514(1-2):165-176. doi:10.1016/s1383-5718(01)00328-x

References

1. International Council on Mining & Metals. Mining With Principles. Annual Report. 2018
2. da Silva F.M.R. Júnior, Tavella R.A., Fernandes C.L.F., Dos Santos M. Genetic damage in coal and uranium miners. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021 Jun;866:503348. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503348.
3. Taeger D., Pesch B., Kendzia B., et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(5):467-477. doi:10.5271/sjweh.3513
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937.