

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РИСКА ПРИ ИНВАЗИЯХ *OPISTHORCHIS FELINEUS* РАБОЧИХ НЕФТЕПРОМЫСЛОВ СЕВЕРА СИБИРИ

[*Н. Н. Ильинских¹, Н. Т. Ясакова², Е. Н. Ильинских³, И. Н. Ильинских¹, А. Е. Янковская⁴,
С. А. Саушкин¹*](#)

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Томск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Министерства науки и образования России (г. Томск)

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Министерства науки и образования России (г. Томск)

Обследовано 878 мужчин, работающих на нефтепромыслах севера Сибири в Тюменской и Томской областях. Из них 475 — рабочие-нефтяники, занятые в сфере непосредственной добычи нефти, и 403 — административно-хозяйственный персонал нефтепромыслов (контроль). Изучен полиморфизм по генам биотрансформации ксенобиотиков в *CYP1A1* и *GSTM1* в зависимости от стажа работы на нефтепромыслах севера Сибири. В выборке рабочих-нефтяников, проработавших 10-15 лет на нефтепромыслах Сибири, практически отсутствуют гомозиготные носители мутантных аллелей этих генов. Описторхозная инвазия вызывала у носителей мутантных гомозиготных вариантов генов резкое повышение числа эритроцитов с микроядрами. Клинические последствия описторхозной инвазии протекают значительно серьезнее при наличии генотипа *Val/Val* -/-. Курение усиливало мутагенный эффект описторхозной инвазии во всех наблюдаемых случаях. Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке грантов РГНФ № 15-06-10190 и 13-06-00709.

Ключевые слова: рабочие нефтепромыслов, север Сибири, описторхоз, микроядерный тест, гены *CYP1A1*, *GSTM1*.

Ильинских Николай Николаевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии и генетики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Ясакова Наталья Тихоновна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-55-10, e-mail: jasakova@inbox.ru

Ильинских Екатерина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры медэкологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Ильинских Ирина Николаевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биологии и генетики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Янковская Анна Ефимовна — доктор физико-технических наук, профессор кафедры медико-биологического моделирования ФГАОУ «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: yankovskaya@yandex.ru

Саушкин Станислав Александрович — аспирант кафедры биологии и генетики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: stas1402@mail.ru

Введение. В экспериментах на золотистых хомяках ранее нами было показано, что инвазия описторхами, локализующихся в желчных протоках печени, приводит к изменению биотрансформационной активности микросомальной фракции гепатоцитов [1], что может, по нашему мнению, приводить к увеличению числа цитогенетически aberrантных клеток у рабочих-нефтяников [2]. Было высказано предположение, что микросомальная фракция печени при описторхозе усиливает мутагенный эффект потенциальных генотоксикантов [3].

Мутагенность некоторых компонентов нефти (например бенз(а)пирена) хорошо доказана [4, 5], а пораженность местного населения описторхами на севере Сибири в местах добычи нефти достигает 95 % [4, 6], при этом среди пришлых рабочих-нефтяников инвазированность может составлять 58 % [4]. Известен генетический полиморфизм по аллелям генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM>1* и *CYP1A1*. Установлено, что лица гомозиготные по мутантным аллелям более чувствительны к потенциальным мутагенам, чем те, которые гомозиготны по нормальным аллелям [7, 8].

В связи с изложенным *целью настоящей работы* явилось изучение уровня цитогенетических нарушений (микроядерный тест) у лиц, работающих на нефтепромыслах, в связи с их инвазированностью *Opisthorchis felineus* и полиморфизмом по генам *GSTM1* и *CYP1A1*.

Материал и методы. Обследовано 878 мужчин, работающих на нефтепромыслах севера Сибири в Тюменской и Томской областях. Из них 475 — рабочие-нефтяники, занятые в сфере непосредственной добычи нефти, и 403 — административно-хозяйственный персонал нефтепромыслов (контроль). Настоящая работа проведена в марте-июне 2014 года, при этом были обследованы только те лица, которые подписали добровольное информированное согласие относительно определения у них в эритроцитах периферической крови цитогенетически аномальных клеток (микроядерный тест) и мутантных форм генов *GSTM1* и *CYP1A1*, а также инвазированности гельминтами *O. felineus*. Помимо этого нами проведено анкетирование, позволяющее составить представление о генеалогии (расовой и национальной принадлежности) и факторах риска в жизнедеятельности обследуемого донора.

В зависимости от стажа работы рабочих-нефтяников разделили на 2 группы: имеющие стаж работы на нефтепромыслах 1–5 и 10–15 лет. Во всех случаях обследованы рабочие, занятые выполнением современных видов вахтового механизированного физического труда на нефтепромыслах севера Западной Сибири. Возраст рабочих-нефтяников составил $37,3 \pm 4,6$ года, а административно-хозяйственного персонала — $36,0 \pm 6,2$ года. Согласно данным анкетного опроса и медицинских карт, обследованные в течение года не проходили рентгеновских процедур и не болели вирусными инфекциями. У всех образцы крови были получены в конце рабочей смены. Мазки окрашивали флуоресцентным красителем — акрихин-ипритом и анализировали на предмет присутствия эритроцитов с микроядрами на люминесцентном микроскопе Carl Zeiss 634-56 Lum/c согласно методике и критериям, описанным ранее [9]. Одновременно из осадка клеток крови была получена ДНК, в которой нами было проведено определение наличия мутации в 7-м экзоне гена *CYP1A1* (*Ile462Val*), приводящей к изменению каталитической активности фермента 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков. Ведущее место здесь занимает система цитохромов P450 фазы нейтрализации, которая осуществляется различными трансферазами и эпоксидгидролазами, и фазы выведения из организма [10, 11]. Нормальные аллели гена *GSTM1* характеризуют активность ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков — глутатион-S-трансфераз. Эти ферменты катализируют реакцию конъюгации окисленного глутатиона через сульфгидрильную группу. В результате делеции в этом гене соответствующий белковый продукт не синтезируется, и это изменяет чувствительность индивидуумов к генотоксикантам [7]. Наличие гомозигот по мутации (генотип 0/0) определяется отсутствием ПЦР-продуктов на электрофореграмме. Значок «+» означает присутствие фрагмента, и данный донор либо гетерозиготен, либо гомозиготен по отсутствию делеции в указанных генах.

Выделение ДНК из клеток проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Использованы рестриктазы фирмы «Сибэнзим». Фрагменты ДНК разделяли путем электрофореза в 7–8 %-ном полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Инвазированность определяли на основании медицинских карт с одновременным подтверждением диагноза методом, описанным ранее [4]. Данное обследование проведено в период хронизации процесса. Все обследованные имеют допуски медицинских комиссий, подтверждающие возможность работы на нефтепромыслах Сибири.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.0, BIOSYS-2, Microsoft Access, BIOSTAT (Primer of Biostatistic version 4.03). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Анализ статистических различий качественных признаков производили с использованием теста χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность [12]. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X — выборочное среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как свидетельствуют данные табл. 1, количество рабочих-нефтяников с различными генотипами по генам *CYP1A1* и *GSTM1* существенно различается в зависимости от стажа работы на нефтепромыслах. Число лиц с генотипом

Ile/Ile+/+ было достоверно выше ($p < 0,01$) среди тех рабочих, которые проработали 10–15 лет, чем среди рабочих-нефтяников с небольшим стажем работы в условиях нефтепромыслов, при этом в группе с большим стажем работы на нефтепромыслах резко сокращено количество гетерозигот по гену *CYP1A1* (Ile/Val) и полностью отсутствуют мутантные гомозиготы по обоим анализируемым генам (Val/Val/-).

Таблица 1

Число работающих на нефтепромыслах с различными аллельными вариантами гена *CYP1A1* и *GSTM1* в зависимости от стажа работы на нефтепромыслах Сибири

Генотипы		Частота аллельных вариантов							
		Рабочие нефтяники				Административно-хозяйственный персонал (контроль)			
CYP1A1	GSTM1	Стаж работы на нефтепромыслах							
		1-5 лет		10-15 лет		1-5 лет		10-15 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ILE/ILE	+	124	26,1	120	25,3	82	20,3	95	23,6
ILE/VAL	+	28	5,9	12	2,5	10	2,5	11	2,7
VAL/VAL	+	12	2,5	6	1,3	5	1,2	6	1,5
ILE/ILE	—	86	18,1	50	10,5	76	18,9	85	21,1
ILE/VAL	—	24	5,1	6	1,3	11	2,7	13	3,2
VAL/VAL	—	7	1,5	0	—	4	1,0	5	1,2

Примечание: к генотипам GSTM1 отмеченным (+) здесь и в табл. 2 относится гомозигота по нормальным аллелям и гетерозигота, а значком (—) — гомозигота по мутантным аллелям

Среди административно-хозяйственного персонала таких закономерностей не отмечено. Наблюдаемые различия возможно объяснить процессами «селекции» аллелей *Val* и гомозигот *GSTM1*(-/-), поскольку наличие этих аллелей, по-видимому, существенно снижает адаптивные возможности человека к экстремальным условиям нефтепромыслов севера Западной Сибири [2]. Полученное нами распределение частоты встречаемости различных генотипов *CYP1A1* среди обследованных несколько отличается от данных, приведенных другими исследователями для популяций европеоидов [7], это, по нашему мнению, обусловлено тем, что в анализируемой выборке рабочих-нефтяников очень велико присутствие метисов. Генеалогический анализ свидетельствует, что среди рабочих-нефтяников 72,6 % имеют метисное происхождение, чаще всего (европеоид/монголоид), а, согласно имеющимся литературным данным, в популяциях монголоидов частота аллеля *Val* значительно выше, чем среди европеоидов [19]. В выборке административно-хозяйственного персонала частота метисов была существенно ниже (24,1 %).

У рабочих-нефтяников неинвазированных *O. felinus* и являющихся гомозиготами по мутантным аллелям как по гену *CYP1A1*, так и *GSTM1*, наблюдается возрастание числа эритроцитов с микроядрами до $2,5 \pm 0,5$ при $0,6 \pm 0,3$ ‰ ($P < 0,05$) у рабочих с генотипами Ile/Ile+/+ или Ile/Ile+/- (табл. 2).

Таблица 2

Число эритроцитов с микроядрами в периферической крови у лиц, работающих на нефтепромыслах севера Сибири в связи с их инвазированностью *Opisthorchis felineus* и полиморфизмом по генам *GSTM1* и *CYP1A1*

Генотип		Число эритроцитов с микроядрами (в ‰)			
CYP1A1	GSTM1	Административно-хозяйственный персонал (контроль)		Рабочие-нефтяники	
		Неинвази- рованные <i>O. felineus</i> (n = 212)	Инвази- рованные <i>O. felineus</i> (n = 191)	Неинвази- рованные <i>O. felineus</i> (n = 248)	Инвази- рованные <i>O. felineus</i> (n = 227)
ILE/ILE	+	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	2,4 ± 0,3*
ILE/VAL	+	0,3 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,3	4,7 ± 0,2*
VAL/VAL	+	0,3 ± 0,3	0,7 ± 0,4	1,4 ± 0,5	4,5 ± 0,4*
ILE/ILE	—	0,2 ± 0,2	0,8 ± 0,3	1,1 ± 0,4	5,6 ± 0,3*
ILE/VAL	—	0,4 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,6 ± 0,4	6,7 ± 0,4*
VAL/VAL	—	0,5 ± 0,2	1,2 ± 0,5	2,5 ± 0,5**	10,1 ± 0,5*

Примечание: достоверность различий показателей в опыте и контроле отмечены звездочкой: одной при $p < 0,01$ и двумя при $p < 0,05$

Если инвазия *O. felineus* среди административно-хозяйственного персонала не приводит к достоверному возрастанию числа эритроцитов с микроядрами, то инвазия рабочих-нефтяников во всех случаях способствует резкому возрастанию этого показателя. Особенно существенно это отмечается у рабочих-нефтяников с гомозиготным мутантным генотипом (*Val/Val*-/-).

Таким образом, цитогенетический эффект от инвазии *O. felineus* наблюдается только у рабочих-нефтяников, что свидетельствует в пользу предположения о ко-мутагенном эффекте паразита. Кроме того, анализ клинической картины и эпикризов болезни у рабочих-нефтяников показывает, что течение заболевания в момент заражения описторхами существенно отличается у рабочих-нефтяников с различным генотипом. При наличии мутантного гомозиготного генотипа по обоим генам в 86,4 % случаях болезнь протекает манифестно, со значительным поражением гепатобилиарной системы. В других случаях манифестный тип заболевания наблюдался только у 16,3 % случаев. У лиц с генотипом *Ile/Ile*+/+ во всех случаях наблюдался малосимптомный тип течения инвазии. При этом, если в первом случае хронизация процесса происходит через 3-6 месяца, то в других — через 1-1,5 месяца. Ранее было показано, что на нефтепромыслах в организм рабочего попадает бенз(а)пирен, мутагенный эффект которого давно известен [8, 13]. Доказано, что описторхозная инвазия *O. viverrini* при наличии мутантного гена *Val* и дефектного фермента глутатион-S-трансферазы при нулевом аллеле *GSTM1* резко усиливает канцерогенный эффект некоторых генотоксикантов [14]. На роль факторов окружающей среды при развитии холангиокарциномы у больных описторхозом, имеющих мутантный генотип *GSTM1*, указывают и другие исследователи — S. [15].

Установлено, что у рабочих-нефтяников гомозиготных (*Val/Val*) или гетерозиготных по мутации (*Ile/Val*) гена *CYP1A1* особенно высок уровень бенз(а)пирена в моче [8], что свидетельствует о сниженной активности ферментов в процессах биотрансформации полиароматических углеводородов при наличии у человека аллеля гена *Val*. Повышение

числа эпителиоцитов с микроядрами в полости рта у курильщиков показали [16], при этом они установили, что чем большее число сигарет выкуривал человек и длительнее «стаж» курильщика, тем большее число клеток имело микроядра.

Поскольку полиароматические углеводороды, в частности бенз(а)пирен, присутствуют в табачном дыме [17], нами был проведен анализ наличия регистрируемых изменений у курильщиков и лиц, не злоупотребляющих курением. Число курящих среди рабочих-нефтяников составило 51,7 %, а среди административно-хозяйственного персонала — 58,3 %. Установлено, что частота клеток с микроядрами была на 16,4 % выше у лиц, выкуривающих в день больше 10-ти сигарет, и на 5,2 % у тех, которые выкуривали менее 5-ти сигарет, по сравнению группой некурящих рабочих-нефтяников. Такая же закономерность отмечена для административно-хозяйственного персонала. При этом в обоих случаях более существенные нарушения отмечены у лиц, в генотипе которых присутствовал аллель *Val* гена *CYP1A1* при гомозиготном генотипе по мутантной аллели гена *GSTM1*. Tomani et al. [18] наблюдали полиморфизм частоты клеток с микроядрами в зависимости от возраста курильщика. Такой особенности в наших исследованиях не было зарегистрировано.

Исследования, проведенные в группах лиц, подвергающихся воздействию полиароматических углеводородов, показали, что гетерозиготный генотип гена *CYP1A1* ассоциирован с повышением частоты хромосомных aberrаций, при этом было обнаружено достоверное возрастание уровня метаболитов полиароматических углеводородов в моче у носителей аллеля *Val* [19]. Показано, что при высоком содержании бенз(а)пирена в моче наблюдается повышенное число клеток с анеупloidией по определенным хромосомам кариотипа. При этом отмечена линейная зависимость, чем выше содержание полиароматических углеводородов, тем большее число клеток имело измененное число хромосом [2, 9, 19]. Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что компоненты и метаболиты нефти могут также индуцировать микроядра в эритроцитах человека на стадии эритробластов, и при этом микроядра, по-видимому, формируются как за счет анеугенеза, так и кластогенеза [9].

Несомненно, что в экстремальных условиях нефтедобычи на севере Западной Сибири имеется множество факторов, которые могут оказывать как мутагенное, так и ко-мутагенное действие на генетический аппарат человека. Помимо инфекций это и такие природные факторы как низкие температуры, мощные геомагнитные поля авроральной зоны, геомагнитные аномалии, особенности светового режима (полярные ночь и день) и дефицит некоторых жизненно важных микроэлементов [20]. Результаты исследования позволяют сделать также вывод о настоятельной необходимости введения новых научно обоснованных критериев отбора персонала на нефтепромыслах севера Сибири, существенную роль в котором могут также сыграть данные генотипирования.

Список литературы

1. Ilyinskikh N. N. Hepatic microsomal enzymes of Goldfish hamster infected with *Opisthorchiosis* increase greatly chemical mutagenesis / N. N. Ilyinskikh, D. P. Kudriavzev // 19th Annual Meeting of EEMS on Environmental Mutagenes — Carcinogenes. Greece — Rhodes. — 1989. — P. 64.
2. Ильинских Н. Н. Феногенетика адаптогенеза человека / Н. Н. Ильинских, Е. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2011. — 406 с.
3. Ильинских Н. Н. Генетические эффекты при действии химических лекарственных препаратов на клетки человека и животных на фоне метаболической активации

- микросомальных ферментов печени, индуцированной инвазией описторхами / Н. Н. Ильинских, Д. П. Кудрявцев // Генетические последствия загрязнения окружающей среды мутагенными факторами : тез. докл. — М., 1990. — С. 100-101.
4. Ильинских Е. Н. Описторхозы Сибири : эпидемиология, клиника, иммунитет, генетический аппарат человека при инвазиях *Opisthorchis felinus* и *Metorchis bilis* / Е. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2012. — 555 с.
 5. De Ftona S. Mechanisms of benzol metabolism and genotoxicity / S. De Ftona, K. E. Wetterhahn // Life Chem. Rep. — 1989. — Vol. 7, N 1. — P. 169-244.
 6. Лепехин А. В. Эпидемиология и лечение описторхоза / А. В. Лепехин, В. В. Мефодиев, В. Г. Филатов. — Томск : Изд-во Томского университета, 1992. — 230 с.
 7. Григорьева С. А. Изучение генетической обусловленности чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индуцированном мутагенезе окружающей среды, в индуцированном мутагенезе на клетках человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Григорьева. — М., 2007. — 36 с.
 8. Роль мутаций гена CYP1A1 и бенз(а)пирена в цитогенетических изменениях эпителиоцитов мочевыводящих путей у рабочих-нефтяников севера Западной Сибири / Н. Н. Ильинских [и др.] // Урология. — 2011. — № 6. — С. 71-81.
 9. Ильинских Н. Н. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов / Н. Н. Ильинских, С. В. Васильев, С. А. Кравцов. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2011. — 516 с.
 10. Zhang L. Interphase cytogenetics of workers exposed to benzene / L. Zhang, N. Rothman, Y. Wang // Environ. Health. Perspect. — 1996. — Vol. 104, N 6. — P. 1325-1329.
 11. Саприн А. Н. Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков / А. Н. Саприн // Успехи биол. химии. — 1991. — Т. 32, № 2. — С. 146-172.
 12. Боровиков В. П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М. : Изд-во «Филинъ», 1997. — 608 с.
 13. Цитогенетический аппарат и некоторые физиологические параметры здоровья у вахтовых рабочих нефтяников Сибири / Н. Н. Ильинских [и др.] // Бюл. СО АМН СССР. — 1989. — № 6. — С. 41-43.
 14. Liver fluke (*Opisthorchis viverrini*) infestation is associated with increased expression of CYP2A and carcinogen metabolism in male hamster liver / G. M. Kirby [et al.] // Mol. Carcinog. — 1994. — Vol. 12, N 3. — P. 124-128.
 15. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma of *Opisthorchis viverrini* in a densely infected area in Nakhon Phanom northeast Thailand / S. P. Honjo [et al.] // Int. J. Cancer. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. — 2005. — Vol. 117, N 5. — P. 854-80.
 16. Clastogenic effect for cigarette smoking but not areca quid chewing as measured by micronuclei in exfoliated buccal mucosal cells / P. Wu [et al.] // Mut. Res. Gen. Toxic. and Environ. Mutagenesis. — 2004. — Vol. 562, N 1. — P. 27-38.
 17. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the human cytochrome P4502D6 / C. L. Crespi [et al.] // Carcinogenesis. — 1991. — Vol. 12, N 7. — P. 1197-1201.
 18. Influence of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes by the cytokinesis block method / R. Tomanin [et al.] // Mutagenesis. — 1991. — Vol. 6, N 2. — P. 123-126.
 19. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных

этносов и русских севера Сибири / Р. П. Корчагина [и др.] // Вавиловский журн. генетики и селекции. — 2011. — Т. 15, № 3. — С. 448-461.

20. Собакин А. К. Работоспособность вахтового персонала газовых промыслов в экстремальных условиях Севера : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. К. Собакин. — Новосибирск, 2004. — 25 с.

GENETIC AND ECOLOGICAL DETERMINANTS RISK AT OPISTHORCHIS FELINEUS INVASIONS AT WORKERS OF OIL FIELDS OF THE NORTH OF SIBERIA

[N. N. Ilyinskikh¹](#), [N. T. Yasakova²](#), [E. N. Ilyinskikh³](#), [I. N. Ilyinskikh¹](#), [A. E. Yankovskaya⁴](#),
[S. A. Saushkin¹](#)

¹SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health (Tomsk)

²SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)

³FSAEI HE «National research Tomsk state university» of Ministry of Education and Science
(Tomsk)

⁴FSAEI HE «National research Tomsk polytechnical university» of Ministry of Education and
Science (Tomsk)

878 men working at oil fields of the North of Siberia in the Tyumen and Tomsk areas are examined. 475 of them are the oil workers occupied in the sphere of direct oil production, and 403 — the administrative personnel of oil fields (control). Polymorphism on genes of biotransformation of xenobiotics in CYP1A1 and GSTM1 depending on length of service on oil fields of the North of Siberia is studied. In selection of the oil workers who worked 10–15 years on oil fields of Siberia practically there are no homozygous carriers of mutant alleles of these genes. Opisthorchiosis invasion caused in carriers of mutant homozygous options of genes acute increase of erythrocytes with microkernels. Clinical consequences of Opisthorchiosis invasion proceed much more seriously in the presence of Val/Val genotype/-/. Smoking strengthened mutagen effect of Opisthorchiosis invasion in all observed cases. *The presented research is performed with financial support of grants of RSNF N 15-06-10190 and 13-06-00709.*

Keywords: workers of oil fields, North of Siberia, Opisthorchiosis, micronuclear test, genes of CYP1A1, GSTM1.

About authors:

Ilyinskikh Nikolay Nikolaevich — doctor of biological science, professor, head of biology and genetics chair at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Yasakova Natalya Tikhonovna — doctor of biological science, professor of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 226-55-10, e-mail: yasakova@inbox.ru

Ilyinskikh Ekaterina Nikolaevna — doctor of medical science, professor of medical ecology chair at FSAEI HE «National research Tomsk state university» of Ministry of Education and Science, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Ilyinskikh Irina Nikolaevna — doctor of biological science, professor of biology and genetics chair at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Yankovskaya Anna Efimovna — doctor of physics and technology science, professor of medicobiological modeling chair at FSAEI HE «National research Tomsk polytechnical university» of Ministry of Education and Science, e-mail: yankovskaya@yandex.ru

Saushkin Stanislav Aleksandrovich — post-graduate student of biology and genetics chair at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: stas1402@mail.ru

List of the Literature:

1. Ilyinskikh N. N. Hepatic microsomal enzymes of Goldish hamster infected with Opisthorchiosis increase greatly chemical mutagenesis / N. N. Ilyinskikh, D. P. Kudryavtsev // 19th of Annual Meeting of EEMS on Environmental Mutagenes — Carcinogenes. Greece — Rhodes. — 1989. — P. 64.
2. Ilyinskikh N. N. Fenogenetics of adaptogenesis of the person / N. N. Ilyinskikh, E. N. Ilyinsky, I. N. Ilyinsky. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2011. — 406 p.
3. Ilyinskikh N. N. Genetic effects at effect of chemical medicines on cells of the person and animals against metabolic activation the microsomal enzymes of the liver induced by Opisthorchiosis invasion / N. N. Ilyinskikh, D. P. Kudryavtsev // Genetic consequences of environmental pollution by mutagen factors : theses. — M., 1990. — P. 100-101.
4. Ilyinskikh E. N. Opisthorchiosis of Siberia: epidemiology, clinic, immunity, the genetic device of the person at invasions of Opisthorchis felinus and Metorchis bilis / E. N. Ilyinskikh, I. N. Ilyinsky, N. N. Ilyinsky. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2012. — 555 p.
5. De Ftora S. Mechanisms of benzol metabolism and genotoxicity / S. De Ftora, K. E. Wetterhahn // Life Chem. Rep. — 1989. — Vol. 7, N 1. — P. 169-244.
6. Lepyokhin of A. V. Epidemiology and treatment of Opisthorchiosis / A. V. Lepyokhin, V. V. Mefodiyev, V. G. Filatov. — Tomsk : Publishing house of Tomsk university, 1992. — 230 p.
7. Grigorieva S. A. Studying of genetic conditionality of sensitivity to action of mutagens of environment in the induced environment mutagenesis, in the induced mutagenesis on cells of the person : theses. ... cand. of medical science / S. A. Grigorieva. — M, 2007. — 36 p.
8. A role of mutations of a gene of CYP1A1 and benzopyrene in cytogenetic changes of epithelial colony-forming of urinary tract at oil workers of the North of Western Siberia / N. N. Ilyinskikh [et al.] // Urology. — 2011. — N 6. — P. 71-81.
9. Ilyinskikh N. N. The micronuclear test in screening and monitoring of mutagens / N. N. Ilyinskikh, S. V. Vasilyev, S. A. Kravtsov. — Saarbrücken. Germany : Lambert Academic Publishing, 2011. — 516 p.
10. Zhang L. Interphase cytogenetics of workers exposed to benzene / L. Zhang, N. Rothman, Y. Wang // Environ. Health. Perspect. — 1996. — Vol. 104, N 6. — P. 1325-1329.
11. Saprin A. N. Enzymes of metabolism and detoxication of xenobiotics / A. N. Saprin // Progress biol. chemistry. — 1991. — V. 32, N 2. — P. 146-172.
12. V. P. Boletuses. The statistical analysis and data processing in the environment of Windows / V. P. Boletuses, I. P. Boletuses. — M. : Publishing house of «Filin», 1997.

— 608 P.

13. The cytogenetic device and some physiological parameters of health at rotational working oil industry workers of Siberia / N. N. Ilyinskikh [et al.] // Bulletin. From the USSR Academy of Medical Sciences. — 1989. — N 6. — P. 41-43.
14. Liver fluke (*Opisthorchis viverrini*) of infestation is associated with increased expression of CYP2A and carcinogen metabolism in male hamster liver / G. M. Kirby [et al.] // Mol. Carcinog. — 1994. — Vol. 12, N 3. — P. 124-128.
15. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma of *Opisthorchis viverrini* in a densely infected area in Nakhon Phanom northeast Thailand / S. River of Honjo [et al.] // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 117, N 5. — P. 854-80.
16. Clastogenic effect for cigarette smoking but not areca quid chewing as measured by micronuclei in exfoliated buccal mucosal cells / R. Wu [et al.] // Mut. Res. Gen. Toxic. and Environ. Mutagenesis. — 2004. — Vol. 562, N 1. — P. 27-38.
17. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4 (methylnitrosamino) -1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the human cytochrome P4502D6 / C. L. Crespi [et al.] // Carcinogenesis. — 1991. — Vol. 12, N 7. — P. 1197-1201.
18. Influence of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes by the cytokinesis block method / R. Tomanin [et al.] // Mutagenesis. — 1991. — Vol. 6, N 2. — P. 123-126.
19. Polymorphism of genes of biotransformation of xenobiotics of GSTM1, GSTT1, CYP2D6, probable markers of risk of oncological diseases, in populations of radical ethnoses and Russians of the North of Siberia / R. P. Korchagin [et al.] // Vavilovsky journal of geneticists and selections. — 2011. — Vol. 15, N 3. — P. 448-461.
20. Sobakin A. K. Working capacity of the rotational personnel of gas fields in extreme conditions of the North : theses. ... candidate of biological science. / A. K. Sobakin. — Novosibirsk, 2004. — 25 p.