

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И РЕПАРАЦИИ ДНК У РАБОЧИХ ТЕПЛОЭНЕРГЕТИКИ

Я. А. Савченко, В. И. Минина

CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND POLYMORPHISM OF GENES OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION AND DNA REPAIR ENZYMES IN HEAT POWER INDUSTRY WORKERS

Ya. A. Savchenko, V. I. Minina

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ №13-06-98014 р-Сибирь-а, соглашения №19 с АКО, программы «УМНИК» по Кемеровской области, государственного задания Минобрнауки РФ №2014/64.

В статье представлены результаты исследования взаимосвязи частоты хромосомных aberrаций с полиморфными вариантами генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК у работников теплоэнергетического производства. Показано, что в опытной группе частота метафаз с aberrациями составила $-3,91 \pm 0,15\%$, что статистически значимо выше, чем в группе контроля $-2,06 \pm 0,17\%$. Установлено, что цитогенетические нарушения не зависели от пола, возраста и стажа. Проведенный сравнительный анализ полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в группах рабочих основных производственных цехов и контрольных доноров выявил статистически значимые отличия в частоте встречаемости мажорного *TT* и гетерозиготного *TG* генотипов гена *APE1*. Частота хромосомных нарушений была значимо выше у обладателей генотипов *GSTT1* «0/0», *GA* гена *XRCC1*, *TG* гена *APE1* – в опытной группе; *GSTM1* «0/0», *GA* гена *XRCC1*, *TC* гена *ADPRT* – в группе контроля. Было установлено, что уиндивидуумов с комбинацией *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» уровень хромосомных aberrаций достоверно выше, чем у испытуемых с «защитной» формой этих генов.

The paper presents the results of researching the connection between frequency of chromosomal aberrations and polymorphic variants of genes of xenobiotics biotransformation and DNA repair enzymes in heat power industry workers. The authors show that in the experimental group the frequency of metaphases with aberrations was $-3,91 \pm 0,15\%$, which was statistically significantly higher than in the control group: $2,06 \pm 0,17\%$. Cytogenetic disorders did not depend on sex, age and working experience. The comparative analysis of polymorphic loci of genes of xenobiotics biotransformation and DNA repair enzymes in groups of major production facilities workers and control donors showed statistically significant differences in the incidence of the major *TT* and heterozygous *TG* genotypes of the *APE1* gene. The frequency of chromosomal abnormalities was significantly higher in holders of *GSTT1* «0/0», *GA* genotypes of the *XRCC1* gene, *TG* genotype of the *APE1* gene – in the experimental group; *GSTM1* «0/0», *GA* of the *XRCC1* gene, *TC* of the *ADPRT* gene – in the control group. It has been established, that in individuals with the combination of *GSTM1* «0/0» and *GSTT1* «0/0» levels chromosomal aberrations are significantly higher than in the the examinees with the «protective» form of these genes.

Ключевые слова: теплоэнергетика, хромосомные aberrации, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, гены ферментов репарации ДНК.

Keywords: heat power industry, chromosomal aberrations, genes of xenobiotics biotransformation enzymes, genes of DNA repair enzymes.

Современное производство характеризуется многообразием контактов работающих с потенциальными мутагенами и канцерогенами, действие которых проявляется различными генотоксическими эффектами [11, с. 33 – 36; 14 с. 10 – 14]. Одна из наиболее неблагоприятных в экологическом отношении отраслей промышленности – теплоэнергетика. Согласно литературным данным рабочие, занятые на предприятиях теплоэнергетического комплекса (ТЭК), подвержены воздействию целого комплекса негативных химических (ПАУ, сернистый ангидрид, окислы азота, едкий натр, аммиак и др.) и физических (шум, вибрация, загазованность) факторов [15, с. 56 – 62; 3, с. 158 – 163; 6, с. 1525 – 1530], вследствие чего могут появляться нарушения в генетическом аппарате человека [19, с. 857 – 862].

Важнейшую роль в защите генома клетки от воздействия генотоксикантов вносят системы ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК. В

настоящее время накоплен определенный экспериментальный материал о значимости роли отдельных аллельных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в формировании индивидуальной чувствительности к широкому спектру наиболее распространенных мутагенов [17, с. 32 – 37; 16, с. 275 – 279; 12, с. 43 – 51; 13, с. 34 – 38].

В связи с вышесказанным, целью исследования явилось изучение хромосомных aberrаций (ХА) у рабочих ТЭК г. Кемерово в сочетании с оценкой генетического полиморфизма по отдельным ферментативным системам, определяющим особенности метаболизма ксенобиотиков (процессы активации, детоксикации) и генов ферментов репарации ДНК.

Материалы и методы

Для анализа ХА в соматических клетках рабочих данного производства было обследовано 421 рабочих

ТЭК г. Кемерово. Опытную группу составили 280 работников основных производственных цехов со стажем работы во вредных условиях труда $14,4 \pm 0,5$ лет. Средний возраст составил $40,4 \pm 0,6$ лет. В качестве группы контроля было обследовано 141 человек, не занятых на основном производстве (работники заводоуправления и Центра здоровья «Энергетик») со стажем работы $14,8 \pm 0,7$ лет (средний возраст составил $43,8 \pm 0,7$ лет).

Анализ генотоксических эффектов у рабочих в зависимости от генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*2A*, *CYP1A2*1F*, *GSTM1*, *GSTT1*) был проведен у 308 человек (опытная группа – 197 человек; группа контроля – 111 человек).

Анализ генотоксических эффектов у рабочих в зависимости от генотипов генов ферментов репарации ДНК (*XRCC1*, *APEX1*, *hOGG1*, *ADPRT*, *XPB*) был проведен у 190 человек (опытная группа – 95 человек; группа контроля – 95 человек).

Сбор анамнестических данных проводили путем устного анкетирования и анализа медицинских карт. Учитывали наличие хронических и инфекционных заболеваний, курение, прием лекарственных препаратов и рентгенодиагностические процедуры за 3 месяца до сбора материала. Все обследованные заполнили информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, забиравшаяся в период медицинских осмотров. Культивирование клеток крови осуществляли по стандартному полумикрометоду [5, с. 333 – 338]. Препараты анализировали под микроскопом Axioskop 2 plus (CarlZeiss).

Для анализа полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и генов ферментов репарации ДНК выделяли геномную ДНК из периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции. Протяженные делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* анализировали с помощью наборов реактивов ООО «СибДНК» (г. Новосибирск) методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time PCR). Для генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли два генотипа – гомозиготный по делеции («0/0») и положительный, т. е. несущий функциональную аллель в гомозиготном («+/+») либо гетерозиготном состоянии («+/0»). Полиморфизм локусов *3801 T>C* гена *CYP1A1*2A* и *-163 C>A* гена *CYP1A2*1F* проводили с помощью методов ПЦР – ПДРФ с использованием наборов ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Для рестрикции использовали рестриктазу Bst2U. Полиморфизм локусов *839 G>A* гена *XRCC1*, *444 T>G* гена *APEX1*, *977 C>G* гена *hOGG1*, *2285 T>C* гена *ADPRT* и *2251 A>C* гена *XPB* определяли методом аллель-специфической ПЦР с использованием наборов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва). ПЦР проводили на амплификаторах ТЕРЦИК (НПФ «ДНК-Технология», Россия) по программе, рекомендованной производителем набора. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в горизонтальном 3 %-ном агарозном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для Windows Statistica 6.0. Для показателей частоты и спектра хромосомных aberrаций рассчитывали средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Распределение всех использованных показателей сравнивалось с нормальным (методом Шапиро-Уилкса). По результатам анализа установлено, что распределение всех изучаемых цитогенетических параметров отличалось от нормального. На основании этого в дальнейшем для сравнения групп использовали ранговый U-тест Манна-Уитни (U_{M-W}). Сравнение частот генотипов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (χ^2). Нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью сравнения ожидаемых (рассчитанных по уравнению Харди-Вайнберга) и наблюдаемых частот генотипов (<http://www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg-shtml>).

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что частота ХА в опытной группе рабочих, непосредственно занятых на производстве составила $3,91 \pm 0,15$ %, что статистически значимо выше, чем в группе контроля – $2,06 \pm 0,17$ % ($U_{M-W} = 10810,00$; $p < 0,001$).

В опытной группе общее увеличение частоты хромосомных aberrаций достигается за счет одиночных фрагментов – $3,30 \pm 0,14$ % ($U_{M-W} = 11680,00$; $p < 0,001$) и нестабильных обменов хромосомного типа, представленных дицентрическими хромосомами – $0,17 \pm 0,02$ % ($U_{M-W} = 17969,50$; $p < 0,05$). Увеличение частоты встречаемости маркерных для облучения ХА (дицентриков) является характерным для контингентов работников предприятий, связанных с переработкой каменного угля и других полезных ископаемых [9, с. 21 – 23].

Анализ основных цитогенетических показателей в изученных группах показал, что такие параметры обследуемых, как пол и возраст, не являются факторами, существенно модифицирующими уровень хромосомных нарушений, так как ни в одной из изученных групп половозрастные особенности не влияли на частоту ХА.

В отношении способности курения влиять на уровень хромосомных нарушений в исследуемых группах выявляется однонаправленная закономерность – увеличение частоты aberrантных метафаз среди курящих по сравнению с некурящими (таблица 1).

Тот факт, что в изученных производственных выборках различия по частотам цитогенетических повреждений между курящими и некурящими не достигают порога достоверности, позволяет заключить, что фактор курения не является ведущим; отмечается лишь способность несколько модифицировать частоту хромосомных aberrаций.

Далее мы анализировали влияние стажа работы на частоту ХА в исследуемых группах. Результаты представлены в таблице 2.

Уровень метафаз с абберациями в исследуемых группах в зависимости от курения

Группа		Опытная группа		Группа контроля	
		n	частота аббераций на 100 клеток	n	частота аббераций на 100 клеток
Курение	«Да»	150	3,97 ± 0,22*	26	2,11 ± 0,19
	«Нет»	130	3,84 ± 0,21*	115	1,81 ± 0,31

Примечание: * – достоверно отличается от группы контроля, $p < 0,05$.

Уровень абберантных метафаз в зависимости от стажа

Стаж, лет	Опытная группа		Группа контроля	
	n	частота аббераций на 100 клеток	n	частота аббераций на 100 клеток
до 10	107	3,89 ± 0,25*	57	1,89 ± 0,23
от 10 до 20	123	3,61 ± 0,19*	50	2,22 ± 0,26
более 20	58	4,58 ± 0,41*	30	2,07 ± 0,43

Примечание: * – достоверно отличается от группы контроля, $p < 0,05$.

Анализ частот хромосомных нарушений у рабочих основных профессий теплоэнергетического комплекса, дифференцированных по времени работы на предприятии, показал, что минимальное значение числа абберантных метафаз ($3,61 \pm 0,19\%$) отмечается в группе с продолжительностью стажа от 10 до 20 лет; максимальное ($4,58 \pm 0,41\%$) – среди лиц, проработавших на ТЭК в среднем более 20 лет. Сравнение в частоте абберантных метафаз между различными стажевыми группами рабочих ТЭК не выявило статистически значимых различий. В то же время было установлено, что уровень ХА в опытной группе достоверно отличался от группы контроля во всех стажевых группах.

Для выявления роли различных аллельных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в формировании хромосомных нарушений у рабочих теплоэнергетического производства был проведен анализ полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в исследуемых группах.

Было установлено, что распределения частот аллелей и генотипов изученных генов в исследуемых группах не имели отклонений от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), что свидетельствует о сбалансированности состава изученных выборок.

Проведенный сравнительный анализ изученных полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в группах рабочих основных производственных цехов и контрольных доноров выявил статистически значимые отличия в частоте генотипов гена *APE1*.

Исследование полиморфизма гена *APE1* в исследуемых группах выявило статистически значимые отличия в частоте встречаемости мажорного *TT* и гетерозиготного *TG* генотипов гена *APE1*. Частота генотипа *TT* в группе контроля достигала $37,89\%$, что статистически значимо выше по сравнению с частотой

той данного генотипа в опытной группе – $23,16\%$ ($\chi^2 = 4,19$; $p = 0,0406$). В то же время в опытной группе наблюдалось значимое повышение частоты встречаемости гетерозигот *TG* – $63,16\%$; в группе контроля частота гетерозиготного генотипа *TG* составила – $43,16\%$ ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,0089$).

Результаты связи хромосомных аббераций с полиморфными вариантами генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков представлены в таблице 3.

В результате анализа частоты ХА в зависимости от различных генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков было установлено, что в опытной группе большую частоту абберантных метафаз имели рабочие с генотипом *GSTT1* «0/0» ($4,83 \pm 0,41\%$) по сравнению с генотипом *GSTT1* «+» – $3,59 \pm 0,19\%$ ($U_{M-W} = 3168,00$; $p = 0,0137$). В группе контроля у доноров с генотипом *GSTM1* «0/0» частота ХА составила $2,44 \pm 0,27\%$ и была статистически значимо выше по сравнению с донорами с генотипом *GSTM1* «+» – $1,73 \pm 0,22\%$ ($U_{M-W} = 1194,00$; $p = 0,0445$).

Результаты связи хромосомных нарушений с полиморфными вариантами генов ферментов репарации ДНК представлены в таблице 4.

Таблица 3

Частота хромосомных aberrаций у доноров с различными генотипами генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков

Ген	Генотип	Опытная группа		Группа контроля	
		n	M±m	n	M±m
CYP1A1*2A	C/C	2	2,00 ± 1,00	1	2,00
	C/T	61	4,11 ± 0,35*	39	1,87 ± 0,28
	T/T	134	3,93 ± 0,22*	71	2,17 ± 0,23
CYP1A2*1F	C/C	10	4,40 ± 0,45*	8	1,50 ± 0,57
	C/A	90	3,92 ± 0,29*	55	1,91 ± 0,23
	A/A	97	3,96 ± 0,26*	48	2,33 ± 0,29
GSTM1	«0/0»	95	4,17 ± 0,28*	52	2,44 ± 0,27**
	«+»	102	3,77 ± 0,25*	59	1,73 ± 0,22
GSTT1	«0/0»	59	4,83 ± 0,41*#	23	2,40 ± 0,47
	«+»	138	3,59 ± 0,19*	88	1,98 ± 0,18

Примечания: * – достоверное отличие от группы контроля, p < 0,05;

** – достоверное отличие от доноров с генотипом GSTM1 «+» в группе контроля, p < 0,05;

– достоверное отличие от доноров с генотипом GSTT1 «+» в опытной группе, p < 0,05.

Таблица 4

Частота хромосомных aberrаций у доноров с различными генотипами генов ферментов репарации ДНК

Ген	Генотип	Опытная группа		Группа контроля	
		n	M ± m	n	M ± m
XRCC1	GG	76	2,53 ± 0,17*	74	1,53 ± 0,18
	GA	18	4,61 ± 0,71*#	20	2,80 ± 0,46**
	AA	1	4,00	1	3,00
APE1	TT	22	2,05 ± 0,23	36	1,42 ± 0,20
	TG	60	3,27 ± 0,28*®	41	2,22 ± 0,29
	GG	13	2,92 ± 0,62*	18	1,67 ± 0,50
hOGG1	CC	50	2,86 ± 0,23*	62	1,58 ± 0,18
	CG	40	3,03 ± 0,39*	30	2,17 ± 0,39
	GG	5	3,00 ± 0,63	3	3,00 ± 1,53
ADPRT	TT	45	2,93 ± 0,33*	54	1,35 ± 0,18
	TC	44	3,02 ± 0,29*	37	2,32 ± 0,33***
	CC	6	2,33 ± 0,56	4	3,25 ± 1,11
XPD	AA	33	2,64 ± 0,27*	35	1,71 ± 0,23
	AC	47	3,28 ± 0,36*	42	1,76 ± 0,29
	CC	15	2,53 ± 0,31	18	2,11 ± 0,48

Примечания: * – достоверное отличие от группы контроля, p < 0,05;

** – достоверное отличие от доноров с генотипом GG гена XRCC1 в группе контроля, p < 0,05;

*** – достоверное отличие от доноров с генотипом TT гена ADPRT в группе контроля, p < 0,05;

– достоверное отличие от доноров с генотипом GG гена XRCC1 в опытной группе, p < 0,05;

® – достоверное отличие от доноров с генотипом TT гена APE1 в опытной группе, p < 0,05.

В результате анализа частоты ХА в зависимости от различных генотипов генов ферментов репарации ДНК было установлено, что в опытной группе на частоту хромосомных нарушений оказывали влияние гены XRCC1 и APE1. Доля aberrантных метафаз у носителей генотипа GA гена XRCC1 составила – 4,61 ± 0,71 %, что статистически значимо выше по сравнению с донорами с генотипом GG гена XRCC1 – 2,53 ± 0,17 % (UM-W = 372,50; p = 0,0027). Частота ХА у рабочих с генотипом TG гена APE1 составила – 3,27 ± 0,28 %, что статистически значимо выше по сравнению с донорами с генотипом TT гена APE1 – 2,05 ± 0,23 % (UM-W = 385,50; p = 0,0041).

В группе контроля на частоту ХА оказывали влияние гены XRCC1 и ADPRT. Частота ХА у лиц с генотипом GA гена XRCC1 составила – 2,80 ± 0,46 %, что статистически значимо выше по сравнению с донорами с генотипом GG гена XRCC1 – 1,53 ± 0,18 % (UM-W = 460,50; p = 0,0098). У носителей гетерозиготного генотипа TC гена ADPRT доля aberrантных метафаз составила – 2,32 ± 0,33 % и была достоверно выше по сравнению с индивидуумами с генотипом TT гена ADPRT – 1,35 ± 0,18 % (UM-W = 726,50; p = 0,0276). Наибольшая частота ХА была у доноров с генотипом CC гена ADPRT – 3,25 ± 1,11 %. Однако статистически значимых отличий зарегистрировано не было, что может быть связано с малочисленностью выборки при невысо-

кой частоте встречаемости данного генотипа в популяции европеоидов.

В результате анализа ассоциаций различных комбинаций генотипов генов ферментов биотрансформации

ксенобиотиков и репарации ДНК с частотой ХА у рабочих теплоэнергетического производства были установлены достоверно значимые отличия для генов *GSTM1* и *GSTT1* (таблица 5).

Таблица 5

Частота хромосомных aberrаций у доноров с различной комбинацией генов *GSTM1* и *GSTT1*

Генотип	Опытная группа		Группа контроля	
	n	ХА, %	n	ХА, %
<i>GSTM1</i> «+» / <i>GSTT1</i> «+»	73	3,52 ± 0,25*	48	1,77 ± 0,25
<i>GSTM1</i> «0/0» / <i>GSTT1</i> «+»	65	3,68 ± 0,29*	40	2,23 ± 0,26
<i>GSTM1</i> «+» / <i>GSTT1</i> «0/0»	29	4,41 ± 0,58*	11	1,55 ± 0,43
<i>GSTM1</i> «0/0» / <i>GSTT1</i> «0/0»	30	5,23 ± 0,58*#	12	3,17 ± 0,76**

Примечания: * – достоверное отличие от группы контроля, $p < 0,05$;

** – достоверное отличие от доноров с комбинацией генотипов *GSTM1* «+»/*GSTT1* «+» в группе контроля, $p < 0,05$;

– достоверное отличие от доноров с комбинацией генотипов *GSTM1* «+»/*GSTT1* «+» и *GSTM1* «0/0»/*GSTT1* «+» в опытной группе, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, у индивидуумов с комбинацией генотипов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» частота ХА достоверно выше, чем у испытуемых с «защитной» формой этих генов как в опытной группе ($U_{M-W} = 727,50$; $p = 0,0075$), так и группе контроля ($U_{M-W} = 167,50$; $p = 0,0259$). Кроме того, в опытной группе у доноров с комбинацией генотипов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» уровень хромосомных нарушений был статистически значимо выше, чем у индивидуумов с сочетанием генотипов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «+» ($U_{M-W} = 684,00$; $p = 0,0198$).

Было опубликовано значительное количество работ по выявлению связи генетического полиморфизма с цитогенетическими нарушениями у лиц, контактирующих с потенциальными мутагенами и канцерогенами окружающей среды. Так, Sorsa с соавторами (1996) выявили увеличение хромосомных нарушений в два раза у рабочих с генотипом *GSTT1* «0/0», подвергшихся воздействию 1,3-бутадиена в производстве мономеров. В то же время генотип *GSTM1* не имел никакого влияния на уровень ХА [1, с. 77 – 83]. Взаимосвязь между частотой ХА и наличием *GSTM1* «0/0» генотипа обследованных была установлена в исследовании Sram с соавторами (1998), причем у таких индивидуумов, если они курят, мутагенный и канцерогенный риски были выражены особенно сильно [8, с. 231 – 239].

Литература

1. Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K., Saarikoski S.T., Šram R. Assessment of exposure to butadiene in the process industry // *Toxicology*. 1996. Vol. 113. С. 77 – 83.
2. Hoyos-Giraldo L. S., Carvajal S., Cajas-Salazar N., Ruiz M., Sánchez-Gómez A. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes // *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009. Vol. 666.
3. Celik M., Donbak L., Unal F., Yüzbasioğlu D., Aksoy H., Yılmaz S. Cytogenetic damage in workers from a coal-fired power plant // *Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007. Vol. 627, Issue 2, P. 158-163
4. Vodicka P., Kumar R., Stetina R., Sanyal S., Soucek P., Haufroid V., Dusinska M., Kuricova M., Zamecnikova M., Musak L., Buchancova J., Norppa H., Hirvonen A., Vodickova L., Naccarati A., Matousz Z., Hemminki K. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and possible links with DNA repair rates, chromosomal aberrations and single-strand breaks in DNA // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25(5). Pp. 757-763
5. Hungerford P. A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // *Stain Techn.* 1965. Vol. 40.

Norppa (2004) отмечает, что у лиц с генотипом *GSTM1* «0/0», имеющих контакт с органическими растворителями, наблюдается значительно более высокий уровень ХА [7, с. 309 – 334]. Hoyos-Giraldo с коллегами (2009), напротив, выявили протективное значение генотипа *GSTM1* «0/0» в способности индуцировать ХА [2, с. 8 – 15].

Vodicka P. с соавторами (2004) зарегистрировали увеличение доли aberrантных метафаз у носителей генотипа *CC* гена *XPB* [4, с. 757 – 763].

Григорьева с соавторами (2007) выявили, что "нулевые" генотипы *GSTM1* и *GSTT1* ассоциированы с более высоким уровнем ХА, индуцированных *in vitro* химическими мутагенами [10, с. 62 – 63]. В работе Ильинских с коллегами (2011) было установлено, что у рабочих-нефтяников повышенный уровень хромосомных поломок регистрировался у носителей с гомозиготными "нулевыми" генотипами генов *GSTM1* и *GSTT1* [18, с. 323 – 329].

В данном исследовании получены свидетельства значимости полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*) и репарации ДНК (*XRCC1*, *APE1*, *ADPRT*) в формировании ХА в результате комплексного воздействия неблагоприятных факторов условий труда теплоэнергетического производства.

6. Jayasekher T. Aerosols near by a coal fired thermal power plant: Chemical composition and toxic evaluation // *Chemosphere*. 2009. Vol. 75. № 11.
7. Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms // *Toxicol. Lett.* 2004. Vol. 149.
8. Sram R. J. Effect of glutathione S-transferase M1 polymorphisms on biomarkers of exposure and effects // *Environ. Health Perspect.* 1998. Vol. 106(1).
9. Дружинин В. Г., Волков А. Н., Мокрушина Н. В., Минина В. И. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства // *Медицина труда и промышленная экология*. 2003. № 12.
10. Григорьева С. А., Никитина В. А., Ревазова Ю. А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена // *Гигиена и Санитария*. 2007. № 5.
11. Дружинин, В. Г. Сравнительная оценка кластогенного потенциала промышленных предприятий разного профиля // *Гигиена и санитария*. 2003. № 5.
12. Кочетова О. В., Гайнуллина М. К., Викторова Т. В. Полиморфные варианты генов репарации ДНК (XRCC1, XRCC3, XPD, XPC) и риск развития миомы матки у работниц нефтехимического комплекса // *Экологическая генетика человека*. 2011. Т. IX. № 4.
13. Минина В. И. Вклад полиморфизма генов ферментов репарации ДНК в хромосомный мутагенез в лимфоцитах крови человека (обзор литературы) // *Вестник КемГУ*. 2013. № 1(53).
14. Измеров Н. Ф., Кузьмина Л. П., Коляскина М. М., Лазарашвили Н. А. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда // *Гигиена и санитария*. 2011. № 5.
15. Панайотти Е. А., Суржиков Д. В. Комплексная оценка условий труда и риска для здоровья работающих в основных цехах тепловых электростанций // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007. № 1.
16. Викторова Т. В., Макарова О. В., Корытина Г. Ф. [и др.] Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих нефтехимических производств // *Медицинская генетика*. 2004. Т. 3. № 6.
17. Ахмадишина Л. З., Корытина Г. Ф., Кочетова О. В. Полиморфизм генов семейства цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) и риск развития профессионального хронического бронхита // *Медицинская генетика*. 2007. Т. 6. № 7(61).
18. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н., Ильинских Е. Н., Ямковая Е. В., Семенов А. Г. Разработка новых генетических критериев профессионального отбора трудовых ресурсов для работы на нефтепромыслах Сибири // *В мире научных открытий*. 2011. № 4 (16).
19. Савченко Я. А., Дружинин В. Г., Минина В. И., Глушков А. Н., Ахматьянова В. Р., Остапцева А. В., Шабалдин А. В., Ветрова И. В. Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства // *Генетика*. 2008. Т. 44. № 6.

Информация об авторах:

Савченко Яна Александровна – младший научный сотрудник ИЭЧ СО РАН, yasavchenko@ya.ru.

Yana A. Savchenko – junior researcher at the Institute for Human Ecology of the Siberian branch of the RAS.

Минина Варвара Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики КемГУ, заведующая лабораторией цитогенетики ИЭЧ СО РАН, vminina@mail.ru.

Varvara I. Minina – Candidate of Biology, Assistant Professor at the Department of Genetics, Kemerovo State University; Head of Cytogenetics Laboratory at the Institute for Human Ecology of the Siberian branch of the RAS.

Статья поступила в редколлегию 31.07.2014 г.