УДК 575.167, 575.224.232, 575.224.22, 575.224.42, 575.224.46

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ TCR-МУТАНТНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПО ЛОКУСАМ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

© Л. Е. Сальникова[1], И. А. Замулаева[2], О. Б. Белопольская[1], Т. И. Иванова[2], Г. И. Кузнецова[1], А. С. Саенко[2], С. К. Абилев[1], А. В. Рубанович[1]

[1] Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва
[2] Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

❀ **Представлены результаты ассоциативного исследования предрасположенности к повышенному уровню соматического мутагенеза в лимфоцитах человека, выявляемого по тесту TCR-мутантных клеток (фенотип $CD^{3-}CD^{4+}$) для 251 женщины. Носительство минорных аллелей полиморфных сайтов гена *CYP1A1*, увеличивающих активность фермента, коррелировало с ростом спонтанной частоты TCR-мутантных клеток. Анализ гаплотипов в локусе *CYP1A1* (3 сайта) показал, что наибольшей прогностической ценностью в отношении изученных эффектов обладает минорный гаплотип CG сайтов T3801C-T606G, который сильно влиял на показатели соматического мутирования при частоте встречаемости около 10 %.**

❀ **Ключевые слова**: генетический полиморфизм; TCR-мутантные лимфоциты; гены детоксикации ксенобиотиков; ассоциативные исследования; *CYP1A1*; гаплотипы

Поступила в редакцию 11.02.2010
Принята к публикации 31.03.2010

ВВЕДЕНИЕ

Ассоциативные исследования предрасположенности к повышенной соматической мутабильности обычно проводят с использованием цитогенетических тестов (хромосомные аберрации, микроядра, СХО). В настоящей работе использован относительно новый метод оценки соматической мутабильности — регистрация TCR-мутантных лимфоцитов (фенотип $CD^{3-}CD^{4+}$) в лимфоцитах крови. Метод весьма перспективен для индивидуальных прогнозов отдаленных последствий облучения, так как повышенная частота соматических мутаций расценивается как фактор риска развития онкопатологии (Замулаева и др., 2001). Повышенный уровень мутантных Т-лимфоцитов не зависит от других заболеваний, за исключением редких наследственных аномалий (анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия). После аварии на ЧАЭС у персонала 30-километровой зоны уровень мутантных Т-лимфоцитов был повышен в 2–3 раза. Через 9–17 лет после аварии частота мутантных клеток снижалась до фоновых значений у большинства ликвидаторов, более не подвергавшихся облучению (Замулаева и др., 2006-а). Однако у 17 % ликвидаторов частота TCR-мутантных клеток превышала верхнюю границу 95 % доверительного интервала, установленного в группе контрольных необлученных лиц сходного возраста. Это отличает данный показатель от хромосомных аберраций, которые, несмотря на элиминацию (период полувыведения примерно 180 дней) и через 25 лет после аварии находят у ликвидаторов на повышенном на порядок уровне (Сальникова и др., 2008).

Целью данной работы является проведение ассоциативных исследований предрасположенности к соматической мутабильности лимфоцитов человека по тесту спонтанных TCR-мутантных лимфоцитов. Поиск генетических маркеров радиационного риска осуществлялся среди генов детоксикации ксенобиотиков: (*CYP1A1*(3 сайта), *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *COMT*, а также гена, ответственного за синтез и метилирование ДНК — *MTHFR*. Все изученные локусы характеризовались функциональным полиморфизмом, сопряженным с изменением активности и/или количества соответствующего фермента, а также ассоциациями с различными биологическими эффектами и болезнями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Частоты спонтанных TCR-мутантных лимфоцитов были определены для 251 женщины, жительниц Брянской области, обследование которых проводилось в связи с эстрогено-зависимыми заболеваниями репродуктивной сферы. Средний возраст $44{,}9 \pm 0{,}5$ лет. Генотипирование было выполнено для вышеуказанной выборки, а также в двух контрольных группах: 1) 104 практически здоровых женщины, в анамнезе которых отсутствовали любые заболевания репродуктивной сферы со средним возрастом $45{,}6 \pm 1{,}1$ лет (выборка описана в (Замулаева и др., 2009)); и 2) 542 мужчины со средним возрастом $39{,}9 \pm 0{,}9$ лет.

Методика определения частоты лимфоцитов периферической крови, мутантных по генам Т-клеточного рецептора подробно описана в работе

(Замулаева и др., 2006-б). Принцип метода состоит в следующем. На поверхности Т-лимфоцитов экспрессирован комплекс Т-клеточного рецептора и CD3-антигена. Так как TCR-гены функционально гемизиготны, на поверхности лимфоцитов представлены продукты только одного аллеля. Мутация в функционирующем аллеле приводит к тому, что CD3 комплекс не экспрессируется на поверхности Т-лимфоцита. Такие мутанты определяются с помощью проточной цитометрии как CD3-негативные клетки среди CD4-позитивных. Для идентификации мутантных клеток используют моноклональные антитела, меченные разными флуорохромами, к CD3 и CD4-антигенам.

Выделение ДНК было подробно описано ранее (Сальникова и др., 2008, Сальникова и др., 2009). Генотипирование осуществлялось с использованием аллель-специфической тетрапраймерной ПЦР. Метод позволяет в одной пробирке амплифицировать фрагменты ДНК, соответствующие альтернативным аллелям. Продукты амплификации разделяются электрофорезом на агарозном геле без использования флуоресцентных меток. Список изученных локусов приведен в таблице 1. Суммарная численность групп с различными генотипами в таблице 2 может отличаться от объема указанных выборок.

В случае делеционно-инсерционного полиморфизма (*GSTM1, GSTT1*) выявлялись два генотипа: «нулевой» — гомозигота по делеции (D/D) и «положительный», несущий функциональный аллель в гомо- или гетерозиготном состоянии (I/*) (здесь и далее * означает произвольный аллель).

Статистический анализ проводился стандартными методами с помощью пакета WinSTAT 2003.1, интегрированного в Excel. Для межгрупповых сравнений частот использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Оценки частот гаплотипов и их эффектов были получены с помощью компьютерной программы HapStat, использующей EM-алгоритм (Lin et al., 2005). Программа позволяет строить регрессионные модели количественных и бинарных признаков для произвольных типов детерминации (доминантный, рецессивный, аддитивный). Адрес свободного доступа http://www.bios.unc.edu/~lin/hapstat.

Таблица 1

Частоты генотипов в группе женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и в контрольных выборках

Локусы и генотипы		Выборки		
		Женщины с заболеваниями репродуктивной сферы (N = 250), %	Здоровые женщины (N = 104), %	Мужчины (N = 542), %
CYP1A1 T606G rs2606345	T/T	38,12	40,45	45,37
	T/G	48,07	40,45	42,16
	G/G	13,81	19,10	12,48
CYP1A1 T3801C rs4646903	T/T	78,68	88,76	81,20
	T/C	21,32	11,24	17,71
	C/C	0	0	1,09
CYP1A1 A4889G rs1048943	A/A	90,52	91,11	93,24
	A/G	9,01	8,89	6,76
	G/G	0,47	0	0
GSTM1	D/D	51,00	53,33	50,36
	I/*	49,00	46,67	49,64
GSTT1	D/D	18,33	14,44	21,17
	I/*	81,67	85,56	78,83
GSTP1 A313G rs1695	A/A	48,02	42,22	46,61
	A/G	40,08	42,22	43,85
	G/G	11,90	15,56	9,54
COMT G1947A rs4680	A/A	28,40	29,17	26,09
	G/A	46,80	52,08	53,04
	G/G	24,80	18,75	20,87
MTHFR C677T rs1801133	C/C	48,81	55,56	44,81
	C/T	43,25	36,67	45,70
	T/T	7,94	7,78	9,50

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частоты спонтанных TCR-мутантных лимфоцитов оценивались только для выборки женщин с эстрогенозависимыми заболеваниями репродуктивной сферы. Распределения частот генотипов в этой группе значимо не отличались от таковых в контрольных популяциях мужчин и женщин (табл. 1). Все изученные локусы находились в состоянии равновесия Харди-Вайнберга.

Таблица 2

Встречаемость TCR-мутантных лимфоцитов крови человека в зависимости от генотипов по локусам детоксикации и оксидативного ответа

Локусы и генотипы		Спонтанные TCR-мутантные клетки ($\times 10^{-4}$)		
		#	$CD3^-CD4^+$	p
CYP1A1 T606G rs2606345	T/T	69	$4{,}10 \pm 0{,}23$	0,066
	T/G	87	$4{,}85 \pm 0{,}35$	
	G/G	25	$5{,}35 \pm 0{,}73$	
CYP1A1 T3801C rs4646903	T/T	155	$4{,}28 \pm 0{,}16$	
	T/C	42	$6{,}12 \pm 0{,}73$	0,010
CYP1A1 A4889G rs1048943	A/A	191	$4{,}37 \pm 0{,}14$	0,045
	A/G	19	$7{,}00 \pm 1{,}36$	
	G/G	1	18,50	
GSTM1	D/D	128	$4{,}93 \pm 0{,}26$	0,050
	I/*	123	$4{,}31 \pm 0{,}21$	
GSTT1	D/D	46	$3{,}90 \pm 0{,}20$	0,076
	I/*	205	$4{,}79 \pm 0{,}20$	
GSTP1 A313G rs1695	A/A	121	$4{,}60 \pm 0{,}26$	0,679
	A/G	101	$4{,}74 \pm 0{,}28$	
	G/G	30	$4{,}31 \pm 0{,}36$	
COMT G1947A rs4680	A/A	78	$4{,}16 \pm 0{,}21$	
	G/A	135	$4{,}65 \pm 0{,}29$	
	G/G	71	$4{,}96 \pm 0{,}45$	0,880
MTHFR C677T rs1801133	C/C	123	$4{,}65 \pm 0{,}27$	
	C/T	109	$4{,}56 \pm 0{,}24$	
	T/T	20	$4{,}76 \pm 0{,}42$	0,736

Примечание. Заливкой выделены случаи значимых межгенотипических различий по тесту Манна-Уитни

Таблица 3

Матрица неравновесий по сцеплению (D¢ над диагональю, r-статистика — под диагональю) для трех полиморфных сайтов гена *CYP1A1*

	A4889G	T3801C	T606G
A4889G		0,933	0,998
T3801T	0,596		0,941
T606G	0,277	0,408	

Примечание. Для всех неравновесий по сцеплению значимость отличий от нуля менее 0,0001

В таблице 2 приведены частоты TCR-мутантных лимфоцитов для носителей различных генотипов. Изменчивость индивидуальных показателей частоты TCR-мутаций оказалась ассоциированной с делеционным вариантом *GSTM1* ($p = 0{,}05$) и полиморфизмом гена *CYP1A*: носительство минорных аллелей в сайтах T606G, T3801C и A4889G гена *CYP1A1* приводило к повышенной частоте TCR-мутаций. Наиболее выраженные различия отмечены для сайта A4889G: $(4{,}37 \pm 0{,}14) \times 10^{-4}$ у гомозигот по мажорному аллелю A против $(7{,}62 \pm 1{,}49) \times 10^{-4}$ для носителей минорного аллеля ($p = 0{,}045$) по тесту Манна-Уитни). Соответствующие гистограммы распределений частот TCR-мутаций приведены на рисунке 1. Частота случаев высокой частоты TCR-мутаций ($> 9 \times 10^{-4}$) среди носителей минорного аллеля G составляла 25 % против 1 % для гомозигот A/A ($p = 0{,}0001$ по точному критерию Фишера).

Доминантные эффекты минорных аллелей по тесту Манна-Уитни были также значимы для полиморфизма T3801C ($p = 0{,}010$) и на уровне тенденции для сайта T606G ($p = 0{,}066$). В последнем случае на достоверный рост частоты TCR-мутаций у носителей аллеля 606G указывает аддитивная регрессионная модель ($p = 0{,}033$):

$$\mathbf{TCR} = (4{,}17 \pm 0{,}27) \times 10^{-4} + (0{,}59 \pm 0{,}28) \times 10^{-4}\mathbf{g},$$

где $\mathbf{g} = 1$ для гетерозигот T/G, и $\mathbf{g} = 2$ для гомозигот G/G.

Однонаправленность действия минорных аллелей сайтов T606G, T3801C и A4889G гена *CYP1A1*, по-видимому, обусловлена сильным сцеплением (табл. 3). В связи с этим был проведен регрессионный анализ зависимости частоты TCR-мутантных клеток от наличия заданного гаплотипа по изученным сайтам (табл. 4). Приведенные в таблице «относительные эффекты» вычислялись как отношения коэффициентов линейных регрессий (угловой коэффициент к свободному члену). Как отмечалось выше, значимыми оказались доминантные эффекты минорных аллелей по отношению к TCR-мутациям. Высокую статистическую значимость имели редкие гаплотипы, частоты которых не превышают 5 %. В прогностическом отношении наиболее перспективным оказался гаплотип 3801C-606G, который сильно влиял на уровень спонтанных TCR-мутаций при частоте встречаемости около 10 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены данные исследований зависимости соматической мутабильности по тесту TCR-мутантных лимфоцитов от полиморфизма по генам детоксикации ксенобиотиков.

Ферменты детоксикации ксенобиотиков обеспечивают общую устойчивость организма к факторам внешней и внутренней среды. На 1-й стадии детоксикации ксенобиотиков происходит их активация посредством ци-

тохромов Р-450 и ряда других ферментов, на 2-й фазе — собственно детоксикация. Образующиеся при этом промежуточные электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. Для эффективной детоксикации необходим баланс в работе ферментов 1 и 2 стадий, который нарушается, как при меньшей каталитической активности ряда полиморфных вариантов ферментов 2-й фазы детоксикации, так и при большей активности ферментов 1-й фазы. Ранее мы показали корреляцию повышенного уровня генных соматических мутаций с делеционным вариантом *GSTM1* и минорным аллельным вариантом *CYP1A1* 4889G (462Val) (Замулаева и др., 2009).

До недавнего времени в европейских популяциях изучали три основных полиморфных варианта гена *CYP1A1*: T3801C, A4889G и C4887A (Georgiadis et al., 2005). Последние два сайта находятся через один нуклеотид друг от друга и имеют 100 % сцепление, поэтому мы не включили в исследование полиморфизм C4887A. Наибольшее количество литературных данных касается полиморфизма *CYP1A1* A4889G. Замена аминокислоты изолейцин на аминокислоту валин в 462 позиции у носителей минорного аллельного варианта 4889G сопровождается значительным повышением активности фермента (Kisselev et al., 2005). Полиморфизм T3801C не связан с изменением аминокислотной последовательности, однако характеризуется увеличенной индуцибельностью фермента у обладателей генотипа T/C и C/C (Meletiadis et al., 2006). Частота минорных аллельных вариантов 4889G и 3801C невелика (табл.1), поэтому был выполнен литературный поиск других SNP в данном локусе, более полиморфных, но также ассоциированных с изменением активности белка, либо с биологическими эффектами и болезнями. Выбранный нами сайт G606T находится в первом интроне локуса *CYP1A1*. Однонуклеотидные замены (SNP), которые локализуются в интронных областях, являются чаще всего молчащими, никак не влияя на активность гена. Однако для полиморфизма T606G были зарегистрированы эффекты в ассоциативных исследованиях по раку легких (Rotunno et al., 2009) и по гормонально-зависимым опухолям (Figueroa et al., 2008). Была также показана сопряженность уровня метаболитов половых гормонов, которые являются субстратом для CYP1A1, с аллельными вариантами данного сайта (Sowers et al., 2006). Фермент CYP1A1 является индуцибельным, причем при неблагоприятных условиях (сильное загрязнение воздуха, курение) и увеличение экспрессии гена, и экологически зависимые заболевания (рак легких) ассоциированы с вариантом 606G. В отсутствие экологических загрязнений данный вариант оказывается протективным (Rotunno et al., 2009, Wang et al., 2008). Эстрогены и продукты их метаболитов являются специфическими индукторами гена *CYP1A1,* поэтому у женщин, имеющих гормонально зависимые заболевания женской репродуктивной сферы, согласно

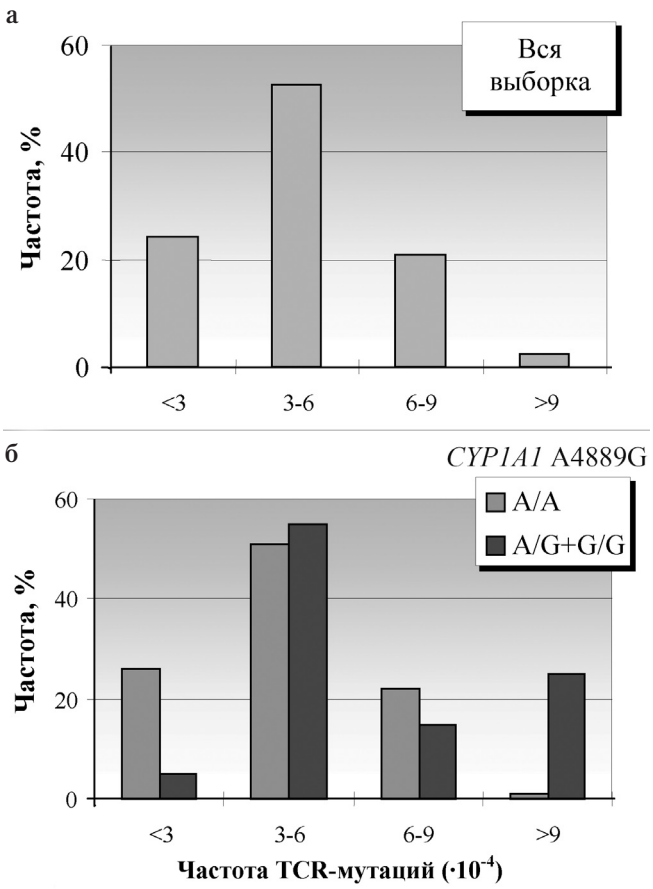

Рис. 1. Распределения частот спонтанных TCR-мутантных лимфоцитов для женщин с эстрогено-зависимыми заболеваниями репродуктивной сферы.
а — вся выборка; б — группа женщин с различными генотипами по сайту *CYP1A1* A4889G (A/A — гомозиготы по мажорному аллелю, A/G+G/G — генотипы с минорным аллелем 4889G).

вышеприведенным литературным данным, возможна повышенная экспрессия минорного варианта 606G по сравнению с мажорным. Высокая активность фермента первой фазы детоксикации CYP1A1 может рассматриваться как дестабилизирующий фактор, и повышенный выход TCR-мутантных лимфоцитов ассоциирован с вариантом 606G.

Следует отметить, что в базе данных гаплотипов HapMap локус *CYP1A1* представлен пока недостаточно, в частности отсутствуют данные по сайтам T3801C и T606G. В нашем исследовании впервые получены оценки частот встречаемости аллельных вариантов сайта T606G в российской популяции (табл. 1), и показано тесное сцепление трех изученных сайтов гена *CYP1A1*. Сцепление проявляется как преимущественная встречаемость редкого аллеля 4889G в одной хромосоме с более распространенными минорными вариантами 3801C и 606G (табл. 4).

Таким образом, в настоящей работе подтверждены полученные ранее данные о сопряженности повышенно-

Таблица 4

Регрессионный анализ эффектов гаплотипов локуса *CYP1A1*, содержащих минорные аллели

CYP1A1	Спонтанные TCR-мутации (251 женщина)		
Гаплотипы: 4889−3801−606	Частота гаплотипа	Относительный доминантный эффект, %	p
G**	0,0521	67,9 ± 17,0	$3{,}9\times10^{-7}$
C	0,106	36,8 ± 11,5	0,002
**G	0,3785	17,1 ± 9,6	0,046
G*G	0,0475	72,7 ± 17,3	$7{,}3\times10^{-8}$
GC*	0,0463	60,3 ± 16,1	$7{,}3\times10^{-6}$
*CG	0,1028	37,2 ± 11,5	$1{,}5\times10^{-4}$
GCG	0,0463	60,3 ± 17,3	$2{,}6\times10^{-5}$

Примечания. 1) Как и ранее в обозначениях гаплотипов * означает произвольный аллель. Например, GC* — гаплотип по сайтам 4889−3801, G** — аллель G сайта CYP1A1 A4889G. 2) p — значимость линейной регрессии «эффект — наличие гаплотипа» (доминантная модель). 3) Относительный эффект равен отношению коэффициентов соответствующей линейной регрессии — углового коэффициента к свободному члену (в %).

го уровня TCR-мутантных лимфоцитов с полиморфизмом гена *CYP1A1*. Максимальная значимость по отношению к TCR-мутантным лимфоцитам была обнаружена для гаплотипа 4889G-606G, однако частота этого гаплотипа была менее 5 % (табл. 4). Наибольшей прогностической ценностью в отношении изученных эффектов обладал минорный гаплотип CG сайтов T3801C-T606G, который сильно влиял на показатели соматического мутирования при частоте встречаемости около 10 %. Среди отдельно взятых сайтов наиболее перспективным в ассоциативных исследованиях, при наличии специфических индукторов данного гена, представляется T606G.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ № 08-04-00790 и № 08-04-00196-а.

Список литературы

1. *Замулаева И. А., Орлова Н. В., Смирнова С. Г.* и др., 2006-а. Закономерности соматического мутагенеза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки после радиационного воздействия // Радиация и риск. Т. 15. № 1−2. С. 68−76.
2. *Замулаева И. А., Сальникова Л. Е., Иванова Т. И.* и др., 2009. Сопряженность TCR-мутаций с полиморфизмом ДНК у женщин, проживающих в радиационно загрязненных районах РФ // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 49. № 4. С. 389−396.
3. *Замулаева И. А., Смирнова С. Г., Орлова Н. В.* и др., 2001. Повышенная частота мутантных по локусам Т-клеточного рецептора и гликофорина А клеток как возможный критерий для формирования группы риска онкологических заболеваний // Российский онкологический журнал. Т. 41. № 1. С. 23−25.
4. *Замулаева И. А., Смирнова С. Г., Орлова Н. В.* и др., 2006-б. Соматический мутагенез по локусу Т-клеточного рецептора у жителей загрязненных радионуклидами территорий в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 46. № 3. С. 307−314.
5. *Сальникова Л. Е., Акаева Э. А., Елисова Т. В.* и др., 2009. Влияние полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков на частоты спонтанных и индуцированных аберраций хромосом в лимфоцитах человека // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 49. № 5. С. 543−551.
6. *Сальникова Л. Е., Фомин Д. К., Елисова Т. В.* и др., 2008. Зависимость цитогенетических и эпидемиологических показателей от генотипов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. Т. 48. № 3. С. 303−312.
7. *Figueroa J. D., Sakoda L. C., Graubard B. I.* et al., 2008. Geneticv variation in hormone metabolizing genes and risk of testicular germ cell tumors // Cancer Causes Control. Vol. 19. N 9. P. 917−929.
8. *Georgiadis P., Topinka J., Stoikidou M. D.* et al., 2005. Interactions between *CYP1A1* polymorphisms and exposure to environmental tobacco smoke in the modulation of lymphocyte bulky DNA adducts and chromosomal aberrations // Carcinogenesis. Vol. 26. N 1. P. 93−101.
9. *Kisselev P., Schunck W.-H., Roots I., Schwarz D.,* 2005. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17b-estradiol and estrone // Cancer Res. Vol. 65. N 7. P. 2972−2978.
10. Lin *D. Y., Zeng D., Millikan R.,* 2005. Maximum likelihood estimation of haplotype effects and haplotype-environment interactions in association studies // Genetic Epidemiology. Vol. 29. N 4. P. 299−312.
11. *Meletiadis J., Chanock S., Walsh T. J.*, 2006. Human pharmacogenomic variations and their implications for antifungal efficacy // Clinical microbiology reviews. Vol. 19. N 4. P. 763−787.
12. *Rotunno M., Yu K., Lubin J. H.* et al., 2009. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression // PLOS. Vol. 4. N 5. e5652. URL: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2682568 (дата обращения: 12.02.2010).
13. *Sowers M. R., Wilson A. L., Kardia S. R.* et al., 2006. *CYP1A1* and *CYP1B1* polymorphisms and their association with estradiol and estrogen metabolities in women who are premenopausal and perimenopausal //

Am. J. Med. 2006. Vol. 119. N 9. Suppl 1. S. 44–51. URL: http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2806%2900828-X/pdf (дата обращения: 12.02.2010).

14. *Wang S., Chanock S., Tang D.* et al., 2008. Assessment of interactions between pah exposure and genetic polymorphisms on PAH-DNA adducts in African American, Dominican and Caucasian mothers and newborns // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Vol. 17. N 2. P. 405–413.

FREQUENCY OF TCR MUTANT HUMAN LYMPHOCYTES DEPENDING ON GENOTYPES BY LOCI OF XENOBIOTICS DETOXICATION

L. E. Sal'nikova, I. A. Zamulaeva, O. B. Belopol'skaya, T. I. Ivanova, G. I. Kuznetsova, A. S. Saenko, S. K. Abilev, A. V. Rubanovich

❀ **The results of the associative study of predisposition to an elevated somatic mutagenesis in human lymphocytes determined by the test of TCR mutant cells ($CD^{3-}CD^{4+}$ phenotype) for 251 females are presented. The presence of minor alleles of polymorphic sites of *CYP1A1* gene, which increase the enzyme activity, correlated with the increasing spontaneous frequency of TCR mutant cells. The analysis of gaplotypes in *CYP1A1* locus (3 sites) showed that a minor gaplotype of CG sites T3801C-T606G, which had a strong effect on the parameters of somatic mutation at the frequency of around 10 %, has the maximum prognostic importance relative to the studied effects.**

❀ **KEYWORDS:** polymorphism; TCR mutant lymphocytes; genes of xenobiotics detoxication; associative study; *CYP1A1*; gaplotypes.

❀ Информация об авторах

Сальникова Любовь Ефимовна — с. н. с., к. б. н. Лаб экологической генетики. Учреждение российской академии наук Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, г. Москва, ГСП-1, ул Губкина, 3. E-mail: Lyuba_s@list.ru

Sal'nikova Lyubov Efimovna — PhD. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. Gubkina st., 3, Moscow, 119991. E-mail: Lyuba_s@list.ru

Замулаева Ирина Александровна — Зав. лабораторией, д. б. н., профессор, экспериментальный радиологический сектор. Учреждение российской академии медицинских наук медицинский радиологический научный центр РАМН (МРНЦ РАМН), 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. E-mail: zamulaeva@mail.ru

Zamulaeva Irina Alexandrovna — PhD, professor. Medical Radiological Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences. Koroleva st., 4, Kaluzskaya obl., Obninsk, 249036. E-mail: zamulaeva@mail.ru

Белопольская Олеся Борисовна — дипломница кафедры генетики МГУ им. Ломоносова. 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12.

Belopol'skaya Olesya Borisovna — Lomonosov Moscow State University. Russia, 119991, Moscow, 1-12 Leninskie Gory.

Иванова Татьяна Ильинична — в. н. с., к. б. н., экспериментальный радиологический сектор. Учреждение российской академии медицинских наук медицинский радиологический научный центр РАМН (МРНЦ РАМН), 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. E-mail: stasia14@yandex.ru.

Ivanova Татьяна Ильинична — PhD. Medical Radiological Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences. Koroleva st., 4, Kaluzskaya obl., Obninsk, 249036. E-mail: stasia14@yandex.ru.

Кузнецова Галина Ивановна — с. н. с., к. б. н. Лаб экологической генетики, Учреждение российской академии наук Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, г. Москва, ГСП-1, ул Губкина, 3. E-mail: kuznetsova@vigg.ru

Кузнецова Галина Ивановна — PhD. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. Gubkina st., 3, Moscow, 119991. 3. E-mail: kuznetsova@vigg.ru

Саенко Александр Семенович — зам. директора по научной работе, экспериментальный радиологический сектор, профессор, д. б. н. Учреждение российской академии медицинских наук медицинский радиологический научный центр РАМН (МРНЦ РАМН) 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4 E-mail: asaenko@mail.ru

Саенко Александр Семенович — PhD, professor. Medical Radiological Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences. Koroleva st., 4, Kaluzskaya obl., Obninsk, 249036. E-mail: asaenko@mail.ru

Абилев Серикбай Каримович — зам. директора по научной работе, профессор, д. б. н. Учреждение российской академии наук Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, г. Москва, ГСП-1, ул Губкина, 3. E-mail: abilev@vigg.ru.

Абилев Серикбай Каримович — PhD. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. Gubkina st., 3, Moscow, 119991. E-mail: abilev@vigg.ru.

Рубанович Александр Владимирович — зав. лабораторией экологической генетики, д. б. н. Учреждение российской академии наук Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. 119991, Москва, ГСП-1, ул Губкина, 3. E-mail: rubanovich@vigg.ru.

Рубанович Александр Владимирович — PhD. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. Gubkina st., 3, Moscow, 119991. E-mail: rubanovich@vigg.ru.