

© В. И. Минина^{1,2},
В. Г. Дружинин^{1,2}, А. Н. Глушков²,
Т. А. Головина¹, С. В. Апалько²,
А. Н. Волков¹, В. Р. Ахматянова¹,
А. А. Лунина¹, А. В. Ларионов¹

¹ Кемеровский государственный университет, кафедра генетики,
² Учреждение Российской академии наук Институт экологии человека СО РАН

✿ Изучена взаимосвязь между уровнем хромосомных aberrаций и генотипами *CYP1A* у подростков, проживающих в школе-интернате г. Таштагол Кемеровской области и подвергающихся комплексному воздействию высоких доз радона и тяжелых металлов. Установлено, что уровень хромосомных aberrаций был достоверно значимо выше у обладателей хотя бы одной аллели *CYP1A1*2A (A2455G)*. Частота кольцевых хромосом достоверно значимо повышена у обладателей генотипа *CYP1A1*1A*1A (T3801C)*. У доноров с генотипом *CYP1A2*1A*1A* повышена частота встречаемости множественных хромосомных перестроек. Сделано заключение о важной роли полиморфных локусов *CYP1A* в формировании генотоксических эффектов комплексного воздействия радона и тяжелых металлов.

✿ **Ключевые слова:** хромосомные aberrации; гены *CYP1A*; радон; тяжелые металлы.

Поступила в редакцию 25.06.2009
Принята к публикации 13.08.2009

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДОНА И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Исследование ассоциаций биологических маркеров генотоксического эффекта воздействия факторов окружающей среды (хромосомные aberrации, сестринские хроматидные обмены, микроядра, СОМЕТ-assay, мутации HPRT) с маркерами чувствительности к действию факторов окружающей среды является одним из важных направлений в экологической генетике человека (WHO, 1993). В частности, активно изучается роль генетического полиморфизма в генах биотрансформации ксенобиотиков в модификации уровня биомаркеров эффекта (Pavanello, Clonifero, 2000; Норрпа et al., 2006).

Ключевыми ферментами I фазы метаболизма ксенобиотиков являются цитохром Р450-зависимые монооксигеназы. Данные ферменты обеспечивают внедрение активированного кислорода непосредственно в молекулу субстрата, что приводит к образованию окисленного, более гидрофильного продукта и молекулы воды (Кочетова и др., 2008). Важным представителем семейства цитохром Р450-зависимых монооксигеназ является *CYP1A1*. Он не обнаруживается в нормальной ткани, а экспрессируется лишь под воздействием ксенобиотиков — индукторов, к которым относятся, прежде всего, полициклические ароматические углеводороды и диоксины. Ген *CYP1A1* расположен на 15 хромосоме в участке q22-q24, экспрессируется преимущественно в легких (Spivak et al., 2003), лимфоцитах, плаценте. К настоящему времени в данном гене описано несколько полиморфизмов. Мутацией, выявленной первой, была транзиция тимина на цитозин в положении 3801, приводящая к возникновению сайта для MspI в 3'-некодирующем регионе гена (Kawajiri et al., 1990), что приводит к возрастанию индуцибельности гена после воздействия ксенобиотиков-индукторов (Kiyohara et al., 1996). Другой важный полиморфизм гена *CYP1A1* связан с транзицией аденина на гуанин в положении 2455 в экзоне 7, приводящей к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента (Hayashi et al., 1991), в результате чего продуцируется фермент с активностью в 2 раза выше исходной (Crofts et al., 2004).

Цитохром *CYP1A2* вовлечен в метаболизм ариламинов, нитрозаминов, ароматических углеводородов, пищевых мутагенов, афлатоксина В1, лекарственных препаратов (кофеин, парацетамол, клозапин, фенацетин, теофиллин и т. д.) и нейротоксинов. Участвует в метаболизме эндогенных соединений, в том числе стероидов. *CYP1A2* конститутивно экспрессируется в печени экспериментальных животных и человека и, следовательно, метаболизирует многие соединения без индукции. Ген *CYP1A2* включает 7 экзонов и имеет более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs). Установлено, что полиморфизм 1 интрона *CYP1A2*1F*, возникающий за счет нуклеотидной замены 163С->А, приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности (Sachse, 1999).

Определение генотипов цитохромов *CYP1A1* и *CYP1A2* приобретает большую клиническую значимость в связи с тем, что полиморфные варианты этих генов ассоциированы с риском развития целого ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе и различных форм рака (Hung et al., 2003; Bartsch et al., 2000).

В связи с этим большой интерес представляет изучение срочных эффектов воздействия мутагенов и канцерогенов на организм до появления клинических симптомов у лиц с различными генотипами *CYP*. Выявление уровня хромосомных aberrаций, сестринских хроматидных обменов и др. цитогенетических показателей после предполагаемого или установленного генотоксического воздействия позволит выявить группы высокого генотоксического риска и принять превентивные меры по предотвращению негативных последствий для здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая выборка включала 205 человек. Из них 108 мальчиков (средний возраст $13,1 \pm 0,24$ года) и 97 девочек (средний возраст $13,4 \pm 0,24$ года), постоянно проживающих в школе-интернате г. Таштагол Кемеровской области (Горная Шория). Контрольная группа была сформирована на основании данных, полученных ранее (Дружинин, 2003). В неё вошли индивиды (110 человек), проживающие в экологически чистых населенных пунктах Кузбасского промышленного региона (деревни и села), не имеющие на своей территории промышленных предприятий, не контактирующие с химическими или радиационными мутагенами в быту. Было обследовано 110 человек, 83 женского и 27 мужского пола, средний возраст 17,6 лет. Необходимо отметить, что при анализе общей базы цитогенетических данных жителей Кузбасса (925 обследованных) было показано отсутствие выраженного влияния факторов пола и возраста на основные характеристики хромосомных aberrаций (Дружинин, 2003).

Все доноры не имели хронических заболеваний, были некурящие. На каждого обследуемого был оформлен протокол информированного согласия, подписанный родителями либо лицами, осуществляющими опеку несовершеннолетних.

Генотоксические эффекты в лимфоцитах крови обследованных изучали с помощью метода учета хромосомных aberrаций (**ХА**) в 48-часовых культурах лимфоцитов периферической крови (Hungerford, 1965). Подготовка препаратов метафазных хромосом подробно описана в публикации (Дружинин, 2003). Отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям (Бочков и др., 1972). В среднем, на каждого ребенка анализировали по 190 метафаз (100–500). Учитывали четыре основные категории ХА: хроматидные и хромосомные разрывы (фрагменты); хроматидные и хромосомные обмены. Ахроматические пробелы в число aberrаций не включали, а регистрировали отдельно.

Для изучения полиморфизма генов *CYP* из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК с использованием фенол-хлороформной экстракции и анализиро-

вали при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (**ПЦР**). Для генотипирования нуклеотидной замены *CYP1A1* (*A2455G*) использовался метод «SNP-экспресс» и набор реактивов, разработанный НПФ «Литех» (г. Москва). Детекцию мутаций в генах *CYP1A2 163C->A*, *CYP1A1* (*T3801C*), проводили в методе ПЦР-ПДРФ соответствии с инструкциями к наборам реактивов фирмы-производителя (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Амплификация проводилась с помощью амплификатора «Терцик» (ДНК-технология). При анализе *CYP1A1 A2455G* полученные амплификационные смеси анализировали электрофорезом в 3% агарозном геле с последующей визуализацией ДНК бромистым этидием. Для анализа *CYP1A2 163C->A* и *CYP1A1 T3801C* проводили рестрикцию с помощью эндонуклеазы *Bst2U* (10 е. а./мкл) при 65°C в течение 10 часов. Электрофорез проводили в 7% акриламидном геле с последующей визуализацией ДНК бромистым этидием.

Согласно номенклатуре аллелей, приведенной на сайте www.imm.ki.se/CYPalleles, для гена *CYP1A1* дикий тип аллеля как в случае полиморфизма *A2455G*, так и в случае полиморфизма *T3801C* обозначается *1A, мутантный аллель *2455G* обозначается как *2C, а мутантный аллель *3801C* — как *2A. Для гена *CYP1A2* замена *163C->A* обозначалась как аллель *1F, аллель дикого типа как *1A.

Для оценки параметров окружающей среды на территории проживания обследованных подростков оценивали радиационную обстановку и загрязненность почв подвижными (доступными) формами тяжелых металлов. Мощность экспозиционной дозы (**МЭД**) внешнего γ — излучения в жилых и общественных помещениях школы-интерната измеряли в период сбора биологического материала. Использовали поверенные дозиметры гамма-излучения ДБГ-04А, ДКГ-02У «Арбитр» и поисковый гамма-радиометр СРП-88. Замеры удельной объемной активности (**ОА**) радона в воздухе жилых и учебных помещений выполняли с использованием радиометра радона РРА-01М-01 «Альфарад» в режиме Air 1. При проведении измерений ориентировались на нормативно-методическую документацию Минздрава России (2003) и Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (2009).

Содержание подвижных форм тяжелых металлов (Pb, Cd, Cu, Zn, Mn, Ni, Co, Fe, Cr) в образцах почв, отобранных в местах проживания и обучения обследованных детей в период сбора биологического материала, проведено в соответствии с ГОСТами и ОСТАми, принятыми в агрохимической службе. Состав и содержание подвижных соединений определяли в ацетатно-буферной вытяжке (рН 4,8) атомно-абсорбционным методом (Методические указания по определению тяжелых металлов..., 1993).

Статистический анализ первичных данных осуществляли средствами STATISTICA for WINDOWS v.6. Ста-

Таблица 1

Хромосомные aberrации в группах детей-подростков, проживающих в Горной Шории и в базисной контрольной группе Кузбасса

Группа	N	Доля aberrантных метафаз, %	Число aberrаций на 100 клеток			
			фрагменты		обмены	
			одиночные	парные	хроматидные	хромосомные
Горная Шория	205	5,33 ± 0,16*	3,96 ± 0,15*	1,27 ± 0,07*	0,02 ± 0,009	0,24 ± 0,03*
Базисная контрольная группа	110	2,86 ± 0,26	2,08 ± 0,22	0,89 ± 0,14	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,03

* $p < 0,01$; достоверно отличается от значений для базисной контрольной группы

статистическую оценку достоверности различий в распределении полиморфных вариантов и комбинированных полиморфизмов проводили стандартным методом χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для сопоставления групп использовали U-показатель Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование частоты и спектра хромосомных нарушений у детей-воспитанников школы-интерната г. Таштагол демонстрирует существование выраженного генотоксического эффекта воздействия факторов окружающей среды (табл. 1). Основной цитогенетический показатель — доля aberrантных метафаз в группах детей-подростков г. Таштагол (как мальчиков, так и девочек) высокодостоверно увеличен по сравнению с базисной контрольной группой ($p < 0,001$). Значения отдельных категорий aberrаций: хроматидных и хромосомных разрывов, а также обменов хромосомного типа, включающих дицентрические, кольцевые, а также атипические хромосомы, были достоверно выше у жителей Горной Шории в сравнении с контрольной группой. Частота встречаемости в опытной группе обменов хромосомного типа достоверно значимо выше, чем в контроле ($0,24 \pm 0,03$ против $0,08 \pm 0,03$ в базисной контрольной группе, $p < 0,01$).

Для выявления возможных причин высокого уровня aberrаций хромосом выполнены радиологические и физико-химические исследования. Результаты радиологических исследований свидетельствуют о стабильном превышении нормативов (200 Бк/м^3), для эксплуатируемых зданий показателями объемной активности (ОА) радона в воздухе жилых помещений школы-интерната. В среднем, показатель ОА радона в период исследования (2007–2009 г) составил $408,8 \text{ Бк/м}^3$, а в отдельные периоды его величина достигала 730 Бк/м^3 . МЭД внешнего γ — излучения во всех изученных помещениях не различалась по средним уровням и находилась в пределах $0,14–0,2 \text{ мк}^3 \text{ в/ч}$, что не превышает гигиенические нормативы.

Физико-химические исследования загрязненности почвы подвижными формами металлов на территории, прилегающей к школе-интернату, показала наличие невысокого содержания в образцах большинства металлов. Вместе с

тем, выявлено значительное превышение ПДК по концентрации цинка, содержание которого составило в среднем $37,2 \text{ мг/кг}$ (ПДК — 23 мг/кг). Кроме этого, содержание таких металлов как Кd и Мп в отдельных образцах почв также превышало ПДК, хотя усредненные показатели по этим элементам соответствовали нормативам. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что контингент воспитанников школы-интерната г. Таштагол подвержен хроническому воздействию ионизирующего излучения радона и, вероятно, отдельных тяжелых металлов.

Для установления значения генетических особенностей обследованных подростков проведен анализ полиморфных локусов генов ферментов монооксигеназ. Установлено, что распределения частот аллелей и генотипов локусов *A2455G* и *T3801C* гена *CYP1A1* и *163C->A* гена *CYP1A2* не имели в изученной выборке отклонений от равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), что свидетельствует о сбалансированности состава изученной выборки.

Уровень хромосомных aberrаций у лиц с различными полиморфными маркерами *A2455G* и *T3801C* гена *CYP1A1* и *163C->A* гена *CYP1A2* представлен в таблице 2. Установлено, что у лиц с генотипом *CYP1A1 *1A*2C* по сравнению с генотипом **1A*1A** достоверно значимо повышена частота aberrантных метафаз ($5,79 \pm 0,24 \%$) и уровень хромосомных aberrаций на 100 клеток ($7,17 \pm 1,25$). Данное отличие формируется, в основном, за счет одиночных фрагментов. Анализ гендерных особенностей влияния генотипов *CYP1A1* на хромосомные aberrации (рис. 1) показал, что как у мальчиков, так и девочек — гетерозигот *CYP1A1 *1A*2C* частота встречаемости одиночных фрагментов достоверно значимо выше, чем у гомозигот *CYP1A1 *1A*1A*. Для генотипов **2C*2C* статистически значимых отличий не выявлено в силу их малочисленности (9 мальчиков и 5 девочек).

Генотипы ферментов монооксигеназ оказывали влияние и на частоту встречаемости других видов хромосомных нарушений. Так, частота кольцевых хромосом достоверно значимо повышена у обладателей генотипа *CYP1A1 *1A*1A* — $0,16 \pm 0,06 \%$, по сравнению с генотипом *CYP1A1 *1A*2A* — $0,05 \pm 0,02 \%$ (U-M-W = 4215; $p = 0,005$). У доноров с генотипом *CYP1A2 *1A*1A* повышена частота встречаемости множественных хромосомных пе-

Таблица 2

Характеристика основных цитогенетических показателей у лиц с различными генотипами *CYP1A1* и *CYP1A2*

Полиморфизм	Генотип	Количество человек	Доля aberrантных метафаз, %	Аберраций на 100 клеток
<i>CYP1A1</i> A2455G	*1A*1A	94	4,94 ± 0,25	5,06 ± 0,25
	*1A*2C	89	5,79 ± 0,24*	7,17 ± 1,25*
	*2C*2C	14	5,23 ± 0,71	4,94 ± 0,61
<i>CYP1A1</i> T3801C	1A*1A	81	5,64 ± 0,27	5,77 ± 0,29
	*1A*2A	119	5,11 ± 0,21	6,18 ± 0,95
	*2A*2A	5	5,50 ± 0,91	5,60 ± 0,91
<i>CYP1A2</i> 163C->A	*1F*1F	145	5,40 ± 0,18	6,35 ± 0,78
	*1A*1F	118	5,03 ± 0,22	5,26 ± 0,24
	1A*1A	12	6,20 ± 0,70	6,53 ± 0,79

*p < 0,01 достоверно отличается от значений *CYP 1A1* (A2455G) *1A*1A

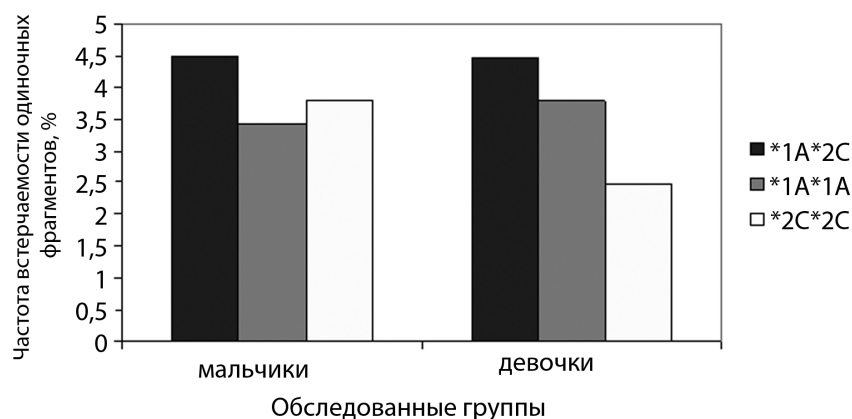


Рис. 1. Частота одиночных фрагментов у мальчиков и девочек г. Таштагол в зависимости от генотипа *CYP 1A1* (A2455G). Частота одиночных разрывов у мальчиков и девочек с генотипом *1A*2C достоверно выше, чем у обладателей *1A*1A (p < 0,05).

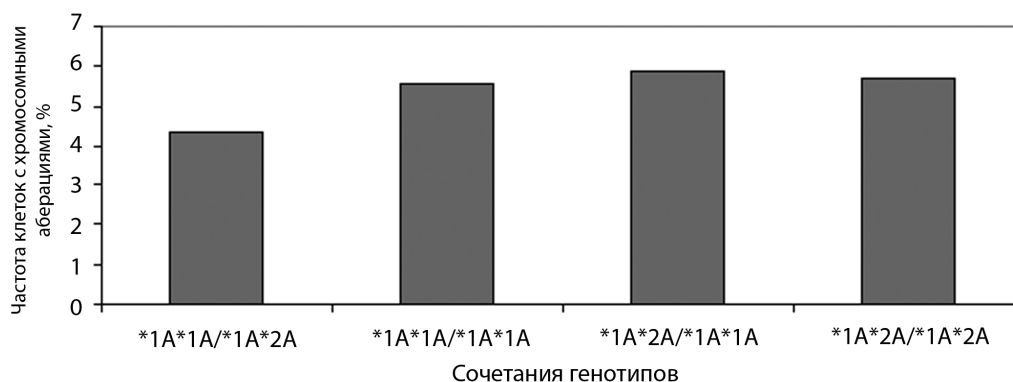


Рис. 2. Частота клеток с хромосомными аберрациями в зависимости от гаплотипов *CYP1A1* (A2455G/ T3801C). Гаплотип *1A*1A/ *1A*2A статистически достоверно отличается от других (p < 0,05).

реструк — 0,29 ± 0,11 %, по сравнению с генотипом *CYP1A2* *1A*1F — 0,11 ± 0,03 % (U-M-W = 526,5; p = 0,03).

При анализе гаплотипов установлено, что у доноров с сочетанием *CYP1A1* (A2455G/T3801C) *1A*1A/*1A*2A частота метафаз с хромосомными аберрациями — 4,37 %,

частота аберраций на 100 клеток — 4,53, что достоверно значимо ниже (p < 0,01), чем у обладателей других гаплотипов (рис. 2).

Анализ межгенных комбинаций генотипов *CYP1A1* (A2455G) и *CYP1A2* (163C->A) показал, что доноры с со-

Таблица 3

Основные цитогенетические показатели у жителей г. Таштагол в зависимости от парных межгенных комбинаций генотипов ферментов монооксигеназ *CYP1A1* (A2455G) и *CYP1A2* (C163A)

Комбинации генотипов	n	Частота клеток с хромосомными абберациями, %	Частота хромосомных аббераций на 100 клеток, %
*1A*1A/*1A*1A	44	4,95 ± 0,33*	5,05 ± 0,33**
*1A*1A/*1A*1F	45	4,77 ± 0,38*	4,91 ± 0,39*
*1A*2C/*1A*1A	36	6,01 ± 0,40	6,12 ± 0,31
*1A*2C/*1A*1F	47	5,66 ± 0,31	5,81 ± 0,33
*2C*2C/*1A*1A	7	5,14 ± 0,28	5,35 ± 0,24
*2C*2C/*1A*1F	7	4,73 ± 1,24	5,11 ± 1,44

Примечание.
 * $p < 0,05$ достоверно значимо отличается от комбинаций *1A*2C/*1A*1F и *1A*2C/*1A*1A
 ** $p < 0,05$ отличается от комбинации *1A*2C/*1A*1A
 Комбинации *1A*1A/*1F*1F, *1A*2C/*1F*1F, *2C*2C/*1F*1F не были зарегистрированы.

четаниями *1A*2C/*1A*1F* и *1A*2C/*1A*1A* имели более высокие показатели хромосомного мутагенеза, чем у обладателей комбинаций **1A*1A/*1A*1A* и **1A*1A/*1A*1F* (таблица 3). Среди межгенных комбинаций генотипов *CYP1A1* (T3801C) и *CYP1A2* 163C->A достоверно значимые отличия ($p = 0,04$) уровня хромосомных аббераций были отмечены при сравнении **1A*1A/*1A*1F* ($5,73 \pm 0,41\%$) и **1A*2A/*1A*1F* ($4,89 \pm 0,29\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные значения частоты цитогенетических нарушений у подростков г. Таштагол превышают как региональный фоновый уровень хромосомных нарушений — 2,86 % (Дружинин, 2003), так спонтанный уровень хромосомных аббераций — 2,13 %, рассчитанный на основании базы данных Медико-генетического научного центра РАМН (Бочков с соавторами, 2001).

Другой выявленной в ходе обследования жителей Горной Шории особенностью является тот факт, что высокий уровень хромосомных аббераций в лимфоцитах воспитанников школы-интерната г. Таштагол зарегистрирован неоднократно. По итогам цитогенетического исследования, выполненного еще в 1992 г, доля абберантных метафаз в выборке детей ($n = 28$) составила $5,78 \pm 0,63\%$, при этом частота обменов хромосомного типа составила $0,32 \pm 0,14\%$ (Дружинин и др., 1995). Таким образом, можно заключить, что исследуемая популяция подвержена хроническому воздействию кластогенных факторов.

Обращает на себя внимание повышение частоты встречаемости аббераций хромосомного типа в группе обследованных подростков. Безусловно, полученные данные относительно частоты обменов хромосомного типа не учитывают всех типов цитогенетических нарушений, т. к. были получены при анализе тотально

окрашенных хромосом. Более точные оценки можно получить при использовании G-окрашивания или FISH-технологии. Подобные исследования активно проводятся. Например, было показано, что частота нестабильных хромосомных обменов (дигцентрических и кольцевых хромосом) достоверно увеличена в выборке жителей зданий, где концентрация радона была > 200 Бк/м³ по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($2,45 \pm 0,50 \times 10^{-3}$ и $1,03 \pm 0,15 \times 10^{-3}$; $p < 0,05$) (Oestreicher et al., 2004). Значимого увеличения частоты транслокаций в выборках лиц, проживающих в условиях даже очень высоких концентраций радона в воздухе, не выявлено (Lindholm et al., 1999; Vauchinger et al., 1996).

Полученные результаты указывают на значимость полиморфизма генов *CYP* в формировании хромосомных аббераций в условиях комплексного воздействия радона и тяжелых металлов. Анализ данных литературы показывает, что вопрос влияния генотипа ферментов монооксигеназной системы на уровень хромосомных нарушений не является окончательно решенным. В ряде работ имеются данные как подтверждающие, так и опровергающие данную взаимосвязь.

При обследовании некурящих доноров, подвергающихся воздействию канцерогенов табачного дыма («пассивные курильщики»), было показано возрастание частоты клеток с хромосомными абберациями и уровня аддуктов ПАУ-ДНК у носителей хотя бы одной аллели *CYP1A1*2A* по сравнению с *CYP1A1*1A*1A* гомозиготами (Georgiadis et al., 2005). У новорожденных детей, чьи матери, подвергались генотоксической нагрузке, уровень хромосомных аббераций был достоверно значимо ассоциирован с полиморфизмом гена *CYP1A1*2A* (Pluth et al., 2000). У полицейских Праги, проводящих на автомагистралях города не менее 8 часов в день, была зафиксирована положительная ассоциация между полиморфным маркером *CYP1A1*2C*

и частотой аберрантных метафаз, а также уровнем транслокаций, регистрируемых методом *FISH* (Sram et al., 2007).

В то же время, у лиц, подвергающихся интенсивному мутагенному воздействию стирала, а также у рабочих нефтехимических производств, подобных ассоциаций выявлено не было (Vodicka et al., 2001; Викторова и др., 2004). При исследовании дорожных рабочих, прокладывающих туннели и подвергающихся воздействию пыли, диоксида азота, дизельных выхлопов и масел, полиморфизм генов *CYP1A1* и *GSTM1* не оказывал значимого влияния на уровень СХО и микроядер (Villarini et al., 2008). Не показано достоверно значимых отличий частоты хромосомных aberrаций в зависимости от генотипа *CYP1A1*2C* при экспериментальной (*in vitro*) нагрузке клеточных культур митомицином С (Григорьева и др., 2007).

Противоречивость результатов полученных разными авторами, по всей видимости, кажущаяся, поскольку корректные заключения можно делать только при условии учета совокупности таких факторов, как точное соответствие экспозиции и ферментных систем, отвечающих за эффекты, носительство других генов, способных влиять на нестабильность генома, возраст, курение, эмоциональная дезадаптация и пр. (Ингель, 2006).

В данном исследовании получены свидетельства значимости полиморфизма генов *CYP* в формировании индивидуальных генотоксических эффектов у детей-подростков Горной Шории. Присутствие в геноме хотя бы одной мутантной (высокоактивной) аллели *CYP1A1* приводит к значимому повышению частоты клеток с хромосомными aberrациями.

Известно, что высокоактивные аллели генов прооксидантов связаны с повышенным риском развития окислительного стресса, приводящего к продукции активных форм кислорода (АФК), способных повреждать нуклеиновые кислоты и белки. С другой стороны, при воздействии радона, в крови и тканях активно образуются АФК. Суммирование этих двух источников свободных радикалов потенциально способно, по нашему мнению, вызывать повышение частоты хромосомных поломок.

Следует подчеркнуть, что представленные в данном сообщении результаты не дают однозначного ответа на вопрос о механизмах реализации влияния генов *CYP* на хромосомную нестабильность в условиях хронического воздействия радона. Однако они дают основание использовать полиморфизм данных генов при разработке системы прогноза генотоксической чувствительности человека к данным экологическим условиям.

Работа поддержана грантами программы президентства РАН «Адаптация народов и культур к изменениям природной среды, социальным и техногенным трансформациям»; РФФИ № 07-04-

96031-р_урал_a; государственным контрактом Миннауки № 02.512.11.2233.

Литература

1. Бочков Н. П., Кулешов Н. П., Журков В. С., 1972. Анализ спонтанных хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов человека // Цитология. Т. 14. № 10. С. 1267–1273.
2. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., Катосова Л. Д., Платонова В. И., 2001. База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. Т. 37. № 4. С. 549–557.
3. Викторова Т. В., Макарова О. В., Корытина Г. Ф. и др., 2004. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих нефтехимических производств // Медицинская генетика. Т. 3. № 6. С. 275–279.
4. Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Санитарные правила. М.: Минздрав России, 2003. 36с.
5. Григорьева С. А., Никитина В. А., Ревазова Ю. А., 2007. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена // Гигиена и Санитария. № 5. С. 62–63.
6. Дружинин В. Г., Лифанов А. Ю., Головина Т. А., Ульянова М. В., 2005. Цитогенетические эффекты у детей-подростков из разных районов Кемеровской области // Генетика. Т. 31. № 7. С. 983–987.
7. Дружинин В. Г., 2003. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций в группе жителей крупного промышленного региона Западной Сибири // Генетика. Т. 39. № 10. С. 1373–1380.
8. Ингель Ф. И., 2006. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока // Экологическая генетика. Т. 4. № 4. С. 39–54.
9. Кочетова О. В., Корытина Г. Ф., Ахмадишина Л. З. и др., 2008. Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (*CYP1A1*) в этнических группах республики Башкортостан // Генетика. Т. 44. № 12. С. 1677–1683.
10. Методические Указания по определению тяжелых металлов в кормах, растениях и их подвижных соединений в почвах. М.: ЦИНАО, 1993. 40 с.
11. Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка земельных участков под строительство жилых домов, зданий и сооружений общественного и производственного назначения в части обеспечения радиационной безопасности. Методические указания. М.: Федеральный центр

- гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 27с.
12. *Bartsch H., Nair U., Risch A et al.*, 2000. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer // *Cancer Epidem. Biomarkers. Prev.* Vol.9. № 1. P.3–28.
 13. *Bauchinger M., Braselmann H., Kulka U. et al.*, 1996. Quantification of FISH-painted chromosome aberrations after domestic radon exposure // *Int. J. Radiat. Biol.* V.70. № 6. P.657–663.
 14. *Crofts F., Taioli E., Trachman J. et al.*, 1994. Functional significance of different human CYP1A1 genotypes // *Carcinogenesis*. V.15 (12). P.2961–2963.
 15. *Georgiadis P., Topinka J., Vlachodimitropoulos 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. № 1. P.93–101.
 16. *Hayashi S., Watanabe J., Nakachi K., Kawajiri K.*, 1991. PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP 1A1 gene // *Nucleic Acids Res.* V.19. P.4797.
 17. *Hung R. J., Bofetta P., Brockmoller J. et al.*, 2003. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian nonsmokers: a pooled analysis // *Carcinogenesis*. Vol. 24 (5). P. 875–882.
 18. *Hungerford P. A.*, 1965. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // *Stain Techn.* Vol. 40. P.333–338.
 19. *Kawajiri K., Nakachi K., Imai K. et al.*, 1990. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene // *FEBS Lett.* V.263. P. 131–133.
 20. *Kiyohara C., Hirohata T. and Inutsuka S.*, 1996. The relationship between aryl hydrocarbon hydroxylase and polymorphisms of the CYP1A1 gene // *Jpn. J. Cancer Res.* V87. P.18-24.
 21. *Lindholm C., Mäkeläinen I., Paile W. et al.*, 1999. Domestic radon exposure and the frequency of stable or unstable chromosomal aberrations in lymphocytes // *Int. J. Radiat. Biol.* V.75. № 8. P.921–928.
 22. *Norppa H., Bonassi S., Hansteen I.-L. et al.*, 2006. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // *Mutat. Res.* Vol.600. № 1–2. P.37–45.
 23. *Oestreicher U., Braselmann H., Stephan G.* Cytogenetic analyses in peripheral lymphocytes of person living in houses with increased levels of indoor radon concentrations // *Cytogenet. Genome Res.* 2004. V.104. № 1–4. P.232–236
 24. *Pavanello S., Clonfero E.*, 2000. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms // *Mutat Res.* Vol.463 (3). P.285–308.
 25. *Pluth J. M., Ramsey M. J. and Tucker J. D.*, 2000. Role of maternal exposures and newborn genotypes on newborn chromosome aberration frequencies // *Mutat. Res.* Vol.465. P.101–111.
 26. *Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I.*, 1999. Functional significance of a C>A polymorphism in intron 1 of the cytochrome H450 CYP1A2 gene tested with caffeine // *Br.J.Clin. Pharmacol.* Vol.47 (4). P.445–449.
 27. *Spivak S. D., Hurteau G. J., Fasco M. J., Kaminsky L. S.*, 2003. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors // *Clinical Cancer Research*. Vol.9. P.6002–6011.
 28. *Sram R. J., Beskid O., Binkova B. et al.*, 2007. Chromosomal aberrations in environmentally exposed population in relation to metabolic and DNA repair genes polymorphisms // *Mutat Res.* Vol.620 (1–2). P.2–33.
 29. *Villarini M., Moretti M., Fatigoniet C. et al.*, 2008. Evaluation of Primary DNA Damage, Cytogenetic Biomarkers and Genetic Polymorphisms for CYP1A1 and GSTM1 in Road Tunnel Construction Workers // *Journal of Toxicology and Environmental Health . Part A.* Vol.71. Issue 21. P.1430–1439.
 30. *Vodicka P., Soucek P., Tates A. D. et al.*, 2001. Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers // *Mutat. Res.* Vol.48. P.89–103.
 31. *WHO.* Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles, 1993 // *IPCS Environmental Health Criteria 155.* Geneva: World Health Organization, 82 p.
- Genotoxic effects of complex influence of radon and heavy metals depending on polymorphism of genes of enzymes monooxygenase systems**
- V. I. Minina, V. G. Druzhinin, A. N. Glushkov, T. A. Golovina, S. V. Apalko, A. N. Volkov, V. R. Ahmatjanova, A. A. Lunina, A. V. Larionov*
- ✳ **SUMMARY:** The correlation between genotype *CYP1A* and level of chromosomal aberrations in adolescents which are living and learning in a boarding school of Tashtagol of Kemerovskaya oblast' in the conditions of complex genotoxic influence of raised concentration of radon and heavy metals has been studied. The levels of chromosomal aberrations were increased in carriers of at least one *CYP1A1* *2A allele, as compared with *CYP1A1**1A*A homozygotes.

Frequency of ring chromosomes it is significant it is raised at donors of genotype *CYP1A1 *1A*1A (T3801C)*. Frequency of occurrence of lural chromosomal aberrations it is significant it is raised at donors with genotype *CYP1A2 *1A*1A*. The conclusion about the

important role of *CYP1A* in formation genotoxic effects of complex influence of adon and heavy metals is made.

✿ **KEY WORDS:** chromosomal aberrations; genotype *CYP1A*; radon; heavy metals.

✿ Информация об авторах

Минина Варвара Ивановна — доцент.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: vminina@mail.ru

Дружинин Владимир Геннадьевич — зав. кафедрой, д. б. н., профессор.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru

Глушков Андрей Николаевич — директор.
Институт экологии человека СО РАН.
650003, г. Кемерово, ул. Марковцева, д. 22, кв. 28.
E-mail: ihe@kemtrel.ru

Головина Татьяна Александровна — инженер.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru

Апалько Светлана Вячеславовна — научный сотрудник.
Институт экологии человека СО РАН.
650003, г. Кемерово, ул. Марковцева, д. 22, кв. 28.
E-mail: ihe@kemtrel.ru

Волков Алексей Николаевич — доцент.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: volkov_alex@rambler.ru

Ахматьянова Венера Ринатовна — инженер.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: akhmatjanova_venera@mail.ru

Лунина Анна Александровна — стажер-исследователь.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: lunina@mail.ru

Ларионов Алексей Викторович — аспирант.
Кемеровский государственный университет, кафедра генетики.
650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: larionov@mail.ru

Minina Varvara Ivanovna — associate professor.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: vminina@mail.ru

Druzhinin Vladimir Gennadievich — head of the department, professor.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru

Glushkov Andrey Nikolaevich — director.
The Institute of Man's Ecology of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
650003, Kemerovo, Markovceva st., 22/28.
E-mail: ihe@kemtrel.ru

Golovina Tatiana Aleksandrovna — engineer.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: druzhinin_vladim@mail.ru

Apalko Svetlana Vyacheslavovna — scientist.
The Institute of Man's Ecology of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
650003, Kemerovo, Markovceva st., 22/28.
E-mail: ihe@kemtrel.ru

Volkov Aleksei Nikolaevich — associate professor.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: volkov_alex@rambler.ru

Ahmatjanova Venera Rinatovna — engineer.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: akhmatjanova_venera@mail.ru

Lunina Anna Aleksandrovna — trainee-researcher.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: lunina@mail.ru

Larionov Aleksei Viktorovich — postgraduate.
Kemerovo State University,
650043, Kemerovo, Krasnaya Str. 6.
E-mail: larionov@mail.ru