



© В. И. Минина<sup>1,2</sup>,  
В. Г. Дружинин<sup>1,2</sup>, А. А. Лунина<sup>1</sup>,  
А. В. Ларионов<sup>2</sup>, А. Н. Волков<sup>2</sup>,  
Т. А. Головина<sup>2</sup>, А. Н. Глушков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт экологии человека СО РАН

<sup>2</sup> Кемеровский государственный университет

✿ Проводили поиск ассоциаций между полиморфизмом генов репарации ДНК и уровнем хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови в двух группах подростков: группе, состоящей из 256 доноров, экспонированных к радону в сверхнормативной концентрации ( $>200$  Вк/м<sup>3</sup>), и в контрольной группе, включавшей в себя 94 доноров. В группе детей, экспонированных к радону, уровень хромосомных aberrаций был статистически значимо выше у носителей генотипов *hOGG1* Cys/Cys, *hOGG1* Ser/Cys, *ADPRT* Ala/Ala, *ADPRT* Val/Ala. Никакой связи между уровнем ХА и носительством полиморфных вариантов *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln, *APE1* Asp148Glu обнаружено не было.

✿ **Ключевые слова:** хромосомные aberrации, полиморфизм генов *XRCC1*, *APE1*, *hOGG1*, *ADPRT*, радон.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И ЧАСТОТОЙ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

### ВВЕДЕНИЕ

Генетический полиморфизм рассматривают в качестве одного из важнейших факторов, определяющих индивидуальную чувствительность людей к действию различных повреждающих агентов, в том числе токсических и мутагенных соединений (Ревазова и др., 2009). Вклад генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и генов системы оксидантного равновесия в выраженность генотоксических эффектов воздействия химических мутагенов активно изучают (Ревазова и др., 2009; Григорьева, 2007; Сидорова и др., 2004; Georgiadis et al., 2005; Волков и др., 2009). В реализации эффектов воздействия радиационного фактора особая роль принадлежит полиморфным вариантам генов репарации ДНК (Рубанович, 2007).

У человека идентифицировано более 150 генов, принимающих участие в различных путях репарации (Wood et al., 2005). Считается, что большинство повреждений ДНК удаляется белками эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER). BER устраняет небольшие повреждения, такие как окисленные или восстановленные азотистые основания, небольшие аддукты и повреждения, производимые метилирующими агентами. Ферменты, вовлеченные в процессы BER, кодируются полиморфными генами, аллельные варианты которых ассоциированы с разной функциональной активностью, что отражается на эффективности репарации.

Ген *hOGG1* (human 8-oxoguanine DNA glycosylase) кодирует ключевой фермент BER, удаляющий из ДНК остатки 8-оксогуанина, образующегося под действием активных форм кислорода. Один из полиморфизмов гена *hOGG1*, приводящий к замене Ser на Cys в 326 положении, ассоциирован со сниженной активностью фермента 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (Kohn et al., 1998) и как следствие с высоким риском возникновения рака легкого, пищевода, гортани, желудка и простаты у носителей Cys-аллеля (Weiss et al., 2005).

Ген *APE1* кодирует специализированный фермент — апуриновую/апириминовую (AP-эндонуклеазу), удаляющую из ДНК так называемые AP-сайты. В результате ее работы в ДНК образуется брешь в один нуклеотид, которая ограничена гидроксильной группой на 3'-конце, и остатком фосфорной кислоты на 5'-конце. Полиморфный вариант гена *APE1*, несущий трансверсию T→G в положении 2573 в 5 экзоне, приводит к замене Asp на Glu в положении 148 (*Asp148Glu*; rs3136820). Установлено, что носители Glu-аллеля имеют более высокий риск развития рака легкого, чем носители Asp-аллеля (Hu et al., 2001; Agaçhan et al., 2009).

Ген *ADPRT* (adenosine diphosphate ribosyl transferase) кодирует ассоциированный с хроматином фермент поли-АДФ-рибозилполимеразу (PARP), которая модифицирует различные ядерные белки. Аллель гена *ADPRT*, который несет трансверсию T→C в 40 676 положении, приводящую к аминокислотной замене Val762Ala в кодируемом белке, ассоциирован с пониженной способностью связывать *XRCC1* и другие белки, сниженной функциональной активностью

Поступила в редакцию 26.03.2010  
Принята к публикации 22.04.2011

Таблица 1

Удельная объемная активность радона в воздухе жилых и учебных помещений школы-интерната г. Таштагол, с. Красное и с. Пача

Экспериментальная группа	Населенный пункт	Дата измерения	Средняя удельная объемная активность радона, Бк/м <sup>3</sup> , М ± m	Пределы вариаций, Бк/м <sup>3</sup>
Группа I	г. Таштагол	20.12.2007	235 ± 44	68–583
		06.02.2008	415 ± 53	232–617
		13.05.2008	200 ± 42	101–334
		04.02.2009	592 ± 16	118–991
		11.02.2010	510 ± 81	192–1285
		02.03.2010	904 ± 59	650–1192
Группа II	с. Красное	25.01.2008	106 ± 18	39–203
	с. Пача	16.05.2008	64 ± 22	20–135

фермента и высоким риском возникновения рака (Lockett et al., 2004).

Весь процесс эксцизионной репарации оснований координирует и регулирует белок *XRCC1* (X-ray repair cross-complementing group 1), который взаимодействует с рядом белков, включая гликозилазу *OGG1*, AP-эндонуклеазу *APE1*, (poly-ADP-ribose-polymerase) *PARP1* и *PARP2* и другими. Клетки с дефектом гена *XRCC1* имеют более высокую чувствительность к действию ионизирующей радиации, ультрафиолета, перекиси водорода и митомицина (Thompson et al., 2000). Ген *XRCC1* характеризуется высоким полиморфизмом. В популяции обнаружено множество аллелей этого гена, несущих различные однонуклеотидные замены (SNP), но наибольшее внимание исследователи уделяют следующим аллелям: Arg194Gtr, Arg280His и Arg399Gln. Было установлено, что данные полиморфные варианты влияют на эффективность репарации ДНК и ассоциированы с повышенным риском рака различных локализаций (Ratnasinghe et al., 2001; Schneider et al., 2008; Pachkowski et al., 2006; Nao et al., 2004).

Большой интерес представляет изучение срочных эффектов воздействия мутагенов и канцерогенов на организм до появления клинических симптомов у лиц с различными генотипами. Однако роль отдельных полиморфных маркеров системы репарации ДНК в хромосомном мутагенезе не может считаться окончательно установленной. Целью данного исследования стал анализ уровня и спектра хромосомных нарушений в лимфоцитах крови человека в связи с полиморфизмом генов ферментов репарации ДНК (*XRCC1*, *APE1*, *hOGG1*, *ADPRT*).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая выборка включала в себя две группы доноров общей численностью 350 человек. В группу I входило 256 человек (132 мальчика и 124 девочки), постоянно проживающих в школе-интернате г. Таштагол Кемеровской области. Средний возраст обследованных детей  $13,07 \pm 0,16$  лет. Замеры удельной объемной активности (ОА) радона в воздухе жилых и учебных помещений, выполненные с использованием радиометра радона РРА-01М-01 «Альфа-

рад» в режиме Air 1 в период 2007–2010 гг., позволили зарегистрировать присутствие сверхнормативных доз радона (таблица 1). При проведении измерений ориентировались на нормативно-методическую документацию Минздрава России (2003) и Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (2009). Показатель объемной активности радона в учебных классах, спальнях помещениях, игровых комнатах значительно превышал нормативное значение для эксплуатируемых зданий — 200 Бк/м<sup>3</sup> и достигал, например, в 2010 году 904,9 Бк/м<sup>3</sup>.

Для формирования группы сравнения (группа II) в 2008 году обследовали подростков, проживающих и обучающихся в с. Красное Ленинск-Кузнецкого района и с. Пача Яшкинского района Кемеровской области. Как показали измерения, обследованные дети проводят большую часть времени в помещениях с содержанием радона, не превышающем нормативного уровня: в с. Красное, в среднем, 106 Бк/м<sup>3</sup>, в с. Пача — 64 Бк/м<sup>3</sup> (табл.1). Объем группы II составил 94 человека (41 — из с. Красное и 53 — из с. Пача). Состав группы: 37 мальчиков (средний возраст  $13,72 \pm 0,35$  лет) и 57 девочек (средний возраст  $14,31 \pm 0,26$  лет).

Выбор детей-подростков в качестве объекта исследования обоснован тем, что в этом случае минимизировано воздействие таких факторов, как вредные привычки, хронические болезни и профессиональный контакт с производственными токсикантами. Все доноры не имели хронических заболеваний в стадии обострения. В исследование не включали детей, получавших медикаментозное лечение, а также проходивших рентгенологическое обследование в течение 3 месяцев до сбора материала. На каждого обследуемого был оформлен протокол информированного согласия, подписанный родителями либо лицами, осуществляющими опеку несовершеннолетних.

Материалом для исследования хромосомных aberrаций служила цельная периферическая кровь, которую забирали в ходе экспедиций в г. Таштагол в 2004, 2007, 2009 и 2010 гг; в с. Красное и с. Пача — в 2008 г. Одновременно с забором крови проводили измерения объемной активности радона. Все образцы крови транспортировали в одну лабораторию, где проводили анализ частот хромосомных aberrаций. Культивирование клеток крови и подготовку

Таблица 2

## Уровень хромосомных aberrаций у детей с различными генотипами системы репарации ДНК

Полиморфизм	Генотип	Группа I		Группа II	
		Число обследованных	Уровень ХА, %	Количество человек	Уровень ХА, %
<i>APE1</i> Asp148Glu	Asp/Asp	62	5,63 ± 0,28	28	3,28 ± 0,37#
	Asp/Glu	74	5,33 ± 0,24	27	3,14 ± 0,25#
	Glu/Glu	45	5,46 ± 0,35	27	3,54 ± 0,46#
<i>hOGG1</i> Ser326Cys	Ser/Ser	68	3,77 ± 0,26	48	3,59 ± 0,28
	Ser/Cys	116	<b>4,91 ± 0,26*</b>	18	2,80 ± 0,37#
	Cys/Cys	39	<b>5,05 ± 0,42*</b>	3	4,00 ± 0,58
<i>ADPRT</i> Val762Ala	Val/Val	100	3,69 ± 0,26	46	3,27 ± 0,24
	Val/Ala	91	<b>4,85 ± 0,25**</b>	22	3,33 ± 0,48#
	Ala/Ala	29	<b>5,17 ± 0,48**</b>	6	2,84 ± 0,34#
<i>XRCC1</i> Arg280His	Arg/Arg	221	4,39 ± 0,18	66	3,24 ± 0,25#
	Arg/His	29	4,28 ± 0,51	15	3,20 ± 0,39
Arg194Trp	Arg/Arg	217	4,43 ± 0,18	75	3,24 ± 0,22#
	Arg/Trp	32	4,06 ± 0,51	12	3,21 ± 0,55
Arg399Gln	Arg/Arg	91	5,42 ± 0,21	44	3,18 ± 0,23#
	Arg/Gln	55	5,76 ± 0,31	30	3,05 ± 0,37#
	Gln/Gln	23	6,13 ± 0,49	13	3,75 ± 0,57#

\*p<0,05 — статистически значимо отличается от значения для гомозиготного генотипа hOGG1 Ser/Ser в группе детей г. Таштагола  
\*\*p<0,001 — статистически значимо отличается от значения для гомозиготного генотипа ADPRT Val/Val в группе детей г. Таштагола  
#p<0,001 — статистически значимо отличается от аналогичного генотипа в группе I

препаратов хромосом проводили по единому стандартному протоколу, описанному нами ранее (Дружинин, 2003).

Учет ХА проводили без кариотипирования. Отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям (Бочков и др., 1972). В среднем у каждого ребенка анализировали по 190 метафаз (100–500). Учитывали уровень хромосомных aberrаций — частоту метафаз с хромосомными aberrациями (%) и 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 репарации ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции и анализировали при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Генотипирование полиморфных маркеров: *APE1* Asp148Glu, *XRCC1* Arg194Trp, *XRCC1* Arg280His, *XRCC1* Arg399Gln, *hOGG1* Ser326Cys, *ADPRT* Val762Ala проводили с использованием метода «SNP-экспресс» и набора реактивов, разработанного НПФ «Литех» (г. Москва). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «Терцик» (ДНК-технология). Продукты полимеразной реакции анализировали методом электрофореза в 3% агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией фрагментов ДНК в ультрафиолетовом свете.

Статистический анализ первичных данных осуществляли средствами STATISTICA for WINDOWS v.6. Оценку достоверности различий в распределении полиморфных вариантов проводили стандартным методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Для сопоставления групп

использовали U-критерий Манна–Уитни. Оценку соответствия распределений полиморфных вариантов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием доступного интернет-ресурса: <http://www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg.shtml> (Rodriguez et al., 2009).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота хромосомных aberrаций в группе I варьировалась от 0 до 13,5% и составила в среднем  $4,38 \pm 0,16\%$  ( $4,42 \pm 0,22\%$  у мальчиков и  $4,36 \pm 0,25\%$  у девочек), что статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) превышает значения в группе II —  $3,14 \pm 0,18\%$  ( $2,62 \pm 0,21\%$  у мальчиков и  $3,47 \pm 0,26\%$  у девочек). Это подтверждает факт генотоксического воздействия на группу лиц из г. Таштагола. Значения отдельных категорий aberrаций: хроматидных разрывов, а также обменов хромосомного типа, включающих в себя дицентрические, кольцевые, а также атипические хромосомы, были выше у детей г. Таштагола в сравнении с контрольной группой. Частота одиночных фрагментов в группе I —  $3,18 \pm 0,15\%$ , а в группе II —  $2,38 \pm 0,14\%$  ( $p < 0,001$ ). Частота встречаемости обменов хромосомного типа также достоверно значимо выше в опытной группе, чем в контроле ( $0,22 \pm 0,03$  против  $0,04 \pm 0,01$  в контрольной группе,  $p < 0,01$ ).

Для установления значения генетических особенностей обследованных подростков проведен анализ полиморфных локусов генов ферментов репарации ДНК. Установлено, что в изученных выборках детей распределения частот аллелей и генотипов большинства изученных полиморфных маркеров не имели отклонений от равновесия Харди–Вайнберга. Исключением явились замены *APE1*

Asp148Glu и *XRCC1* Arg399Gln в группе детей г. Таштагола (отклонения от равновесия Харди–Вайнберга, обусловлены недостатком гетерозигот ( $\chi^2 > 3,84$ )).

Уровень хромосомных aberrаций у лиц с различными полиморфными маркерами изученных генетических систем представлен в таблице 2. Статистически значимые отличия уровня ХА у обладателей различных генотипов были получены в группе детей г. Таштагола в отношении полиморфных маркеров *hOGG1* Ser326Cys и *ADPRT* Val762Ala. Установлено, что частота aberrантных метафаз статистически значимо ниже у доноров с гомозиготными генотипами *hOGG1* Ser/Ser ( $3,77 \pm 0,26\%$ ), чем у лиц с гетерозиготными генотипами *hOGG1* Ser/Cys ( $4,91 \pm 0,26\%$ ;  $U_{M-W} = 3021,5$ ;  $p = 0,0008$ ) и гомозиготными генотипами *hOGG1* Cys/Cys ( $5,05 \pm 0,42\%$ ;  $U_{M-W} = 931,5$ ;  $p = 0,01$ ). У индивидов с генотипом *ADPRT* Val/Val ( $3,69 \pm 0,26\%$ ), уровень хромосомных aberrаций ниже, чем у лиц с генотипами *ADPRT* Val/Ala ( $4,85 \pm 0,25\%$ ;  $U_{M-W} = 4077$ ;  $p = 0,0006$ ) и *ADPRT* Ala/Ala ( $5,17 \pm 0,48\%$ ;  $U_{M-W} = 959$ ;  $p = 0,006$ ).

Отличий уровня ХА у носителей разных генотипов в группе II зарегистрировано не было. Однако при сравнении отдельных генотипов между группами I и II по большинству изученных вариантов наблюдались статистически значимые отличия ( $p < 0,01$ ).

Изучение вклада сочетаний генотипов показало, что у детей г. Таштагола с комбинацией *ADPRT* Val/Val и *hOGG1* Ser/Ser частота клеток с хромосомными aberrациями ( $3,43 \pm 0,35\%$ ) ниже, чем при сочетаниях: *ADPRT* Val/Ala / *hOGG1* Ser/Cys ( $5,08 \pm 0,34$ ;  $U_{M-W} = 715$ ;  $p = 0,003$ ), *ADPRT* Val/Ala / *hOGG1* Cys/Cys ( $5,49 \pm 0,59\%$ ;  $U_{M-W} = 182$ ;  $p = 0,003$ ) и *ADPRT* Ala/Ala / *hOGG1* Ser/Cys ( $5,76 \pm 0,59\%$ ;  $U_{M-W} = 155,5$ ;  $p = 0,002$ ). Можно ожидать, что наиболее высокие значения уровня хромосомных aberrаций будут наблюдаться у носителей всех четырех минорных аллелей этих генов. Однако такая комбинация аллелей у одного донора в выборке не встречалась.

Уровень хромосомных aberrаций был выше у доноров с сочетанием генотипов *XRCC1* Arg280His Arg/Arg / *APE1* Asp148Glu Glu/Glu —  $6,01 \pm 0,35\%$  по сравнению с донорами — *XRCC1* Arg280His Arg/His / *APE1* Asp148Glu Glu/Glu —  $2,90 \pm 0,47\%$  ( $U_{M-W} = 28,5$ ;  $p = 0,0004$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данном исследовании значения уровня хромосомных aberrаций у детей из школы-интерната г. Таштагол, проживающих в условиях воздействия повышенных доз радона, статистически значимо превышают частоту цитогенетических нарушений у их сверстников из контрольной выборки. Особенно важен тот факт, что обмены хромосомного типа (включающие в себя дицентрические и кольцевые хромосомы), также чаще регистрировались у детей и подростков из г. Таштагола, экспонированных к радону. Известно, что эта категория aberrаций является общепринятым маркером воздействия радиации.

Сходные по направленности кластогенные эффекты у детей, экспонированных к радону в условиях проживания и обучения в образовательном учреждении интернатного типа, ранее наблюдали исследователи из Словении (Bilban M., Vaupoti J., 2001). Была выявлена начальная школа с высоким зимним содержанием радона до  $7000$  Бк/м<sup>3</sup>. Мониторинг радона показал, что открытие окон и дверей во время занятий снижало концентрацию этого газа, но она все равно оставалась достаточно высокой — редко ниже  $1000$  Бк/м<sup>3</sup>. Цитогенетическое обследование 85 учащихся (37 девочек и 48 мальчиков в возрасте 9–12 лет) методами оценки хромосомных aberrаций и микроядер в культурах лимфоцитов крови показало статистически значимое увеличение клеток с повреждениями в опытной группе по сравнению с контролем.

Помимо хромосомных aberrаций действие радона вызывает увеличение частоты разрывов ДНК и может быть зафиксировано методом «комет». Группой шведских исследователей был проведен анализ образцов крови 125 человек, проживающих в 45 домах с различной концентрацией <sup>222</sup>Ra в воздухе жилых помещений ( $35–1025$  Бк/м<sup>3</sup>), а также с разным содержанием радона в питьевой воде ( $10–2410$  Бк/л) (Hellman et al., 1999). Было показано, что повышенные уровни содержания радона в воздухе ( $>200$  Бк/м<sup>3</sup>) ассоциировано с увеличением уровня повреждений ДНК в лимфоцитах ( $p < 0,05$ ), в то же время никакой корреляции между его содержанием в питьевой воде и уровнем генетических повреждений выявлено не было. Также для оценки последствий экспозиции радоном успешно используют технологию флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) (Oestreicher et al., 2004; Lindholm et al., 1999).

Наследственные факторы, определяющие индивидуальную чувствительность к радону изучены слабо. Предполагают, что среди полиморфных локусов, способных значимо влиять на радиочувствительность, выявляемую стандартными цитогенетическими методами, можно выделить две группы: гены, непосредственно участвующие в репарации ДНК (например, *XPD*, *OGG1*, *XRCC1-3*, *APE1*, *RAD51* и др.) и гены детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *NAT2*) (Рубанович, 2007; Сальникова и др., 2010).

Данные относительно ассоциаций между полиморфными вариантами генов репарации и уровнем хромосомных aberrаций на фоне воздействия радона пока еще немногочисленны. В работе финских авторов (Kiuru et al., 2005) был выполнен анализ значимости полиморфизмов некоторых генов репарации ДНК: *hOGG1*, *XPD*, *XRCC1* и *XRCC3* в выборке индивидов, подверженных экспозиции радоном в бытовых условиях. В качестве биомаркеров генотоксического эффекта были изучены хромосомные aberrации в лимфоцитах с использованием FISH-технологии. Было установлено, что у носителей аллельного варианта *XRCC1* 280His наблюдается значимое увеличение частоты нестабильных обменов хромосомного типа (дицентриков и кольцевых хромосом), а гомозиготный вариант гена *XRCC3* 241Met/Met ассоциирован с увеличением частоты транслокаций.

В данном исследовании получены свидетельства значимости полиморфизма генов *hOGG1* и *ADPRT* в формировании генотоксических эффектов воздействия радона у подростков г. Таштагол. Присутствие в геноме одной или двух минорных, низкоактивных аллелей этих генов (*hOGG1* 326Cys и *ADPRT* 762Ala) приводит к значимому повышению уровня хромосомных aberrаций. В группе детей, не подвергавшихся сверхнормативным дозам радона, подобных ассоциаций выявлено не было.

Известно, что при воздействии  $\alpha$ -излучения в крови и тканях активно образуются свободные радикалы, способные повреждать нуклеиновые кислоты и белки. Сочетание высокой генотоксической нагрузки и сниженной способности к репарации повреждений у носителей аллелей *hOGG1* 326Cys и *ADPRT* 762Ala (Vodicka et al., 2007) потенциально способно, по нашему мнению, приводить к повышению частоты хромосомных поломок.

В литературе также имеются сведения, указывающие на то, что чувствительность к ионизирующей радиации значимо связана полиморфными вариантами в генах *XRCC1* Arg280His и *APE1* Asp148Glu (Hu et al., 2001). В данном исследовании было отмечено двукратное повышение уровня хромосомных aberrаций у носителей сочетания *XRCC1* 280Arg/Arg / *APE1* 148Glu/Glu, по сравнению с лицами с комбинацией *XRCC1* 280Arg/His / *APE1* 148Glu/Glu.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска маркеров, определяющих повышенную чувствительность к генотоксическим факторам, среди полиморфных генов репарации и дают основание использовать полученные сведения при разработке системы прогноза индивидуальной чувствительности человека к воздействию излучений радона.

Работа поддержана государственным контрактом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» № 16.512.11.2062; грантом РФФИ, 10-04-00497-а.

## 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. Волков А. Н., Глушков А. Н., Головина Т. А и др., 2009. Уровень хромосомных aberrаций у лиц с различными фенотипами ацетилирования и генотипами NAT2, проживающих в условиях комплексного воздействия радона и тяжелых металлов // Медицинская генетика. № 7. С. 24–29.
3. Григорьева С. А., 2007. Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индуцированном мутагенезе у человека: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 124 с.
4. Дружинин В. Г., 2003. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций в группе жителей крупного промышленного региона Западной Сибири // Генетика. Т. 39. № 10. С. 1373–1380.
5. Ревазова Ю. А., Хрунач Л. В., Сидорова И. Е. и др., 2009. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы // Медицинская генетика. № 4. С. 26–35.
6. Рубанович А. В., 2007. Полиморфизм ДНК и генетический контроль индивидуальной радиочувствительности у человека // Тезисы докладов международной конференции «Новые направления в радиобиологии». М., С. 66–70.
7. Сальникова Л. Е., Чумаченко А. Г., Веснина И. Н. и др., 2010. Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения // Радиационная биология. Радиэкология. Т. 50. № 6. С. 656–662.
8. Сидорова И. Е., Ревазова Ю. А., Сафронов В. В., 2004. Изучение генетического полиморфизма и цитогенетических нарушений у лиц, имевших контакт с токсическими химическими соединениями // Гигиена и санитария. № 6. С. 59–62.
9. Agachan B., Kucukhuseyin O., Aksoy P. et al., 2009. Apurinic/aprimidinic endonuclease (APE1) gene polymorphisms and lung cancer risk in relation to tobacco smoking // Anticancer Res. Vol. 29 (6). P. 2417–2420.
10. Bilban M., Vaupoti J., 2001. Chromosome aberrations study of pupils in high radon level elementary school // Health Phys. Vol. 80(2). P. 157–163.
11. Georgiadis P., Topinca 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. N 1. P. 93–101.
12. Hao B., Wang H., Zhou K. et al., 2004. Identification of genetic variants in base excision repair pathway and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma // Cancer Res. Vol. 64. P. 4378–4384.
13. Hellman B., Friis L., Vaghef H., Edling C., 1999. Alkaline single cell gel electrophoresis and human biomonitoring for genotoxicity: a study on subjects with residential exposure to radon // Mutat. Res. Vol. 25. N 442. P. 121–132.
14. Hu J. J., Smith T. R., Miller M. S. et al., 2001. Case LD: amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity // Carcinogenesis. Vol. 22. P. 917–922.
15. Kiuru A., Lindholm C., Heilimo L. et al., 2005. Influence of DNA repair gene polymorphisms on the yield of chromosomal aberrations // Environ. Mol. Mutagen. Vol. 46 (3). P. 198–205.
16. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al., 1998. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA // Oncogene. Vol. 16. P. 3219–3225.
17. Lindholm C., Makelainen I., Paile W. et al., 1999. Domestic radon exposure and the frequency of stable or un-

- stable chromosomal aberrations in lymphocytes // Int. J. Radiat Biol. Vol. 75. N 8. P. 921–928.
18. Lockett K., Hall M. C., Xu J. et al., 2004. The ADPRT V762A genetic variant contributes to prostate cancer susceptibility and deficient enzyme function // Cancer Research. Vol. 64. P. 6344–6348.
19. Oestreicher U., Braselmann H., Stephan G., 2004. Cytogenetic analyses in peripheral lymphocytes of person living in houses with increased levels of indoor radon concentrations // Cytogenet. Genome Res. Vol. 104. N 1–4. P. 232–236.
20. Pachkowski B. F., Winkel S., Kubota Y. et al., 2006. XRCC1 genotype and breast cancer: functional studies and epidemiologic data show interactions between XRCC1 codon 280 His and smoking // Cancer Res. Vol. 66. P. 2860–2868.
21. Ratnasinghe D., Yao S. X., Tangrea J. A. et al., 2001. Polymorphisms of the DNA Repair Gene XRCC1 and Lung Cancer Risk // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Vol. 10. P. 119–123.
22. Rodriguez S., Gaunt T. R. and Day I. N. M., 2009. Hardy–Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies // American Journal of Epidemiology. DOI 10.1093/aje/kwn359.
23. Schneider J., Classen V., Helmig S. et al., 2008. XRCC1 polymorphism and lung cancer risk // Expert Rev. Mol. Diagn. V. 8 (6). P. 761–780.
24. Thompson L. H., West M. G., 2000. XRCC1 keeps DNA from getting stranded // Mutat. Res. Vol. 459. P. 1–18.
25. Vodicka P., Stetina R., Polakova V. et al., 2007. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects // Carcinogenesis. Vol. 28. P. 657–664.
26. Weiss J. M., Goode E. L., Ladiges W. C., Ulrich C. M., 2005. Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature // Mol. Carcinog. Vol. 42(3). P. 127–141.
27. Wood R. D., Mitchell M. and Lindahl T., 2005. Human DNA repair genes // Mutat. Res. Vol. 577. P. 275–283.

#### ASSOCIATION OF DNA REPAIR GENE POLYMORPHISM WITH CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN THE HUMAN LYMPHOCYTES

V. I. Minina, V. G. Druzhinin, A. A. Lunina, A. V. Larionov, T. A. Golovina, A. N. Glushkov

✳ **SUMMARY:** Analysis of association between several DNA repair gene polymorphisms and the level of chromosomal aberrations (CAs) in lymphocytes was performed in two groups of teenagers: a group of 256 donors exposed to indoor radon and a control group of 94 donors. In the group of children with living conditions exposing them to high doses of radon ( $> 200 \text{ Bq/m}^3$ ), the level of CAs shows a significant increase in the carrier of genotypes: *hOGG1* Cys/Cys, *hOGG1* Ser/Cys, *ADPRT* Ala/Ala and *ADPRT* Val/Ala. Furthermore there were no significant associations between level of CA and Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln polymorphisms of the *XRCC1* and Asp148Glu polymorphism of the *APE1* found.

✳ **KEY WORDS:** chromosomal aberrations; polymorphisms of the *XRCC1*; *APE1*; *hOGG1* and *ADPRT* genes; radon.

#### ✳ Информация об авторах

**Минина Варвара Ивановна** — к. б. н., доцент кафедры генетики Кемеровского государственного университета (КемГУ), руководитель группы цитогенетики Института экологии человека СО РАН (ИЭЧ СО РАН). 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: vminina@mail.ru.

**Дружинин Владимир Геннадьевич** — д. б. н., профессор, зав. кафедрой генетики КемГУ, главный научный сотрудник ИЭЧ СО РАН. 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Ларионов Алексей Викторович** — аспирант Кемеровского госуниверситета. 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Волков Алексей Николаевич** — к. б. н., доцент кафедры генетики КемГУ. 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: volkov\_alex@rambler.ru.

**Головина Татьяна Александровна** — инженер кафедры генетики КемГУ. 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru.

**Глушков Андрей Николаевич** — д. м. н., профессор, директор ИЭЧ СО РАН. 650065 г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10. E-mail: ihe@list.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.

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

**Volkov Aleksei Nikolaevich** — associate professor. Kemerovo State University. 650043, Kemerovo, Krasnaya str. 6. E-mail: volkov\_alex@rambler.ru.

**Golovina Tatiana Aleksandrovna** — engineer. 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, Leningradskiy pr. 10. E-mail: ihe@kemtel.ru.