

Я. А. Савченко<sup>1</sup>, В. И. Минина<sup>1,3</sup>, М. Л. Баканова<sup>1</sup>, С. А. Ларин<sup>1</sup>, С. А. Мун<sup>1,2</sup>,  
А. В. Остапцева<sup>1</sup>, О. С. Попова<sup>1</sup>, И. В. Шаталина<sup>1</sup>, Л. В. Акинчина<sup>1</sup>, А. Н. Глушков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт экологии человека СО РАН  
пр. Ленинградский, 10, Кемерово, 650065, Россия

<sup>2</sup> Кемеровская государственная медицинская академия  
ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, 650029, Россия

<sup>3</sup> Кемеровский государственный университет  
ул. Красная, 6, Кемерово, 650043, Россия  
E-mail: yasavchenko@ya.ru

### ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ТЕПЛОЭНЕРГЕТИКИ

Представлены результаты исследования взаимосвязи частоты хромосомных aberrаций и генов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *CYP1A2\*1F*, *GSTM1* и *GSTT1* у работников теплоэнергетического производства. Показано, что в группе рабочих частота метафаз с aberrациями ( $3,89 \pm 0,15 \%$ ;  $n = 288$ ) достоверно выше, чем в группе сравнения ( $2,06 \pm 0,17 \%$ ;  $n = 141$ ). Установлено, что цитогенетические нарушения не зависели от пола, возраста и стажа. Проведенное исследование показало, что уровень хромосомных aberrаций был достоверно значимо выше у обладателей генотипа *CYP1A1 C/C*, *GSTM1 <0/0>* и *GSTT1 <0/0>*. Было установлено, что у индивидуумов с комбинацией *GSTM1 <0/0>* и *GSTT1 <0/0>* уровень хромосомных aberrаций достоверно выше, чем у испытуемых с «защитной» формой этих генов.

**Ключевые слова:** теплоэнергетика, хромосомные aberrации, полиморфизм генов ферментов биотрансформации.

Проблема охраны и укрепления здоровья работающего населения является одной из важнейших в медицине труда. Состояние работоспособности, здоровье человека во многом определяется условиями производственной среды [1]. Особого внимания в настоящее время заслуживает одна из наиболее неблагоприятных в экологическом отношении отраслей промышленности – теплоэнергетика. На ее долю приходится значительная часть всех промышленных выбросов в окружающую среду. Согласно данным литературы рабочие, занятые на предприятиях теплоэнергетического комплекса, подвержены воздействию целого комплекса негативных физических и химических факторов, вследствие чего могут появляться нарушения в генетическом аппарате человека [2; 3].

Большинство ксенобиотиков в нативном состоянии химически инертны и биологиче-

ски неагрессивны. Только под воздействием особых ферментов в организме они превращаются в химически активные и биологически опасные соединения, способные связываться с белками и нуклеиновыми кислотами. Система защиты организма от ксенобиотиков представлена 3-этапным процессом, включающим активацию (фаза I), детоксикацию (фаза II) и выведение (фаза III). Ферменты I фазы (суперсемейство цитохромов P450) превращают неактивные и водонерастворимые ксенобиотики в водорастворимые активные метаболиты, которые легко удаляются из клеток. На генетическом уровне установлены аллели (*CYP*), отвечающие за высокую и низкую активность этих ферментов. Роль ферментов II фазы, в частности глутатион-S-трансфераз (*GST*), заключается в присоединении активных метаболитов к глутатиону и их инактивации. Установлено, что делеции в генах

*GST* приводят к отсутствию этих ферментов в организме. Фаза III включает комплекс ферментов эвакуации ксенобиотиков [4].

Большой интерес представляет изучение генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков наряду с цитогенетическими исследованиями у лиц, имеющих контакт с высокотоксичными химическими веществами. В литературе отсутствуют исчерпывающие данные, подтверждающие или опровергающие роль полиморфизма ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков в индивидуальном ответе на воздействие химических веществ на цитогенетическом уровне (хромосомные aberrации).

**Цель** исследования – изучить хромосомные aberrации (ХА) у рабочих теплоэнергетического комплекса (ТЭК) с учетом полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков.

#### Материал и методы

Обследовано 429 работников ТЭК г. Кемерово. Исследуемую группу составили 288 рабочих основных производственных цехов со стажем работы во вредных условиях труда  $14,65 \pm 0,48$  лет. Средний возраст составил  $41,87 \pm 0,54$  года. В качестве группы сравнения было обследовано 141 человек, не занятых на основном производстве (работники заводоуправления и Центра здоровья «Энергетик»), со стажем работы  $14,81 \pm 0,74$  лет (средний возраст составил  $43,94 \pm 0,73$  лет).

Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровской государственной медицинской академии (протокол № 67/к от 8.09.2010).

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, забиравшаяся в период медицинских осмотров. Культивирование клеток крови осуществляли по стандартному полумикрометоду [5]. Питательную смесь готовили из расчета: среда RPMI-1640 (6 мл), сыворотка крупного рогатого скота (1,5 мл) и 0,1 мл фитогемагглютинаина (ПанЭко). Смесь помещали в стерильные культуральные флаконы и добавляли 0,5 мл гепаринизированной крови. Культуральные флаконы выдерживали при

$37^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. За 2 часа до фиксации в культуры вводили колхицин (0,5 мкг/мл). После гипотонической обработки и фиксации клеток суспензию раскапывали на охлажденные чистые предметные стекла и высушивали над пламенем спиртовки. Препараты окрашивали 1 % красителем Гимза и анализировали под микроскопом Axioskop 2 plus («Carl Zeiss», Германия). Для учета ХА у каждого индивида проанализировано от 100 до 200 метафаз. Регистрировали aberrации хромосомного и хроматидного типов в соответствии с общепринятыми требованиями [6]. Долю aberrантных метафаз определяли путем подсчета частоты метафаз с aberrациями хромосом (в процентах от изученного числа клеток).

Для анализа полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков выделяли геномную ДНК из периферической крови с помощью метода фенолхлороформной экстракции, образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8,0 и хранили при  $-20^\circ\text{C}$ . Тест системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма *CYP1A1*, *CYP1A2\*1F*, *GSTT1* и *GSTM1* разработан в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

Полиморфизм генов *CYP1A1* ( $-264\text{T} > \text{C}$ ) и *CYP1A2\*1F* ( $-164\text{C} > \text{A}$ ) проводили с помощью методов ПЦР и ПДРФ (ферментом Bst2U (BstN I) (ООО «СибЭнзим», Россия) и детектировали в 7 % полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия.

Типирование генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Олигонуклеотидные праймеры для ПЦР были выбраны внутри области делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* таким образом, что обуславливало отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР при анализе образцов ДНК с генотипами *GSTM1* «0/0» или *GSTT1* «0/0» соответственно. Для того, чтобы отличить наличие гомозиготной делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* от отсутствия ДНК матрицы или ингибирования реакции ПЦР, в амплификационную смесь вводили внутренний контроль, в качестве которого использовали фрагмент генома условно обозначаемого LTM (*low temperature melting*). Результаты интерпретировали исходя из

анализа графиков накопления флуоресценции. Специфичность оценивалась с помощью кривой плавления. Так, для LTM температура плавления составляла 78 °С, для *GSTM1* – 86,5 °С, а *GSTT1* – 91 °С. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции гена («0/0»). Гетерозиготы по мутации (генотип «+/0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для основных показателей рассчитывали средние значения и их стандартные ошибки. Распределение всех использованных показателей сравнивалось с нормальным (методом Колмогорова – Смирнова). 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. Принимая во внимание проблему множественных сравнений, для исключения ошибки первого типа использовали поправку Бонферрони (Bonferroni) и получали новое значение  $P_{cor}$  [7]. Сравнение частот генотипов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации ( $\chi^2$ ). Нулевую гипотезу отвергали при  $p \leq 0,05$ . При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали двусторонний критерий Фишера [8]. Силу ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и повышенного уровня хромосомных aberrаций определяли с помощью величины относительного риска (RR) [9]. Для RR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95 % уровне значимости. Считали, что если  $RR = 1$ , то ассоциация отсутствует; если  $RR < 1$ , то ассоциация отрицательная; если  $RR > 1$ , то положительная.

### Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования зафиксировано статистически значимое увеличение частоты aberrантных метафаз у рабочих, непосредственно занятых на производстве. Средняя частота aberrантных

метафаз у рабочих ТЭК, выполняющих основные технологические операции, составила  $3,89 \pm 0,15$  %, что статистически значимо выше, чем у работников вспомогательных служб –  $2,06 \pm 0,17$  % ( $U_{M-W} = 11298,00$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные нами результаты дают основание утверждать, что профессиональная принадлежность обследуемых лиц является фактором токсико-генетического риска.

В исследуемой группе общее увеличение частоты aberrаций достигается за счет одноклеточных фрагментов и нестабильных обменов хромосомного типа, представленных дицентрическими хромосомами. Увеличение частоты встречаемости маркерных для облучения ХА (дицентриков) является характерным для контингентов работников предприятий, связанных с переработкой каменного угля и других полезных ископаемых [10].

Для оценки значимости половозрастных различий в исследуемых группах провели сопоставление среднего уровня хромосомных нарушений у рабочих разного возраста и пола. Было показано, что уровень структурных ХА в изученных группах не зависит от возраста и пола (табл. 1). Во всех возрастных группах уровень ХА у рабочих был выше, чем у работников вспомогательных служб предприятия (как у мужчин, так и у женщин).

На следующем этапе исследования мы анализировали влияние стажа работы на частоту ХА в исследуемых группах. Результаты представлены в табл. 2.

Согласно полученным данным уровень хромосомных нарушений в исследуемой группе достоверно отличался от группы сравнения во всех стажевых группах. Рабочие, проработавшие на ТЭК более 20 лет, имели, в среднем, самые высокие значения ХА в исследуемой группе. В то же время лица со стажем работы до 10 лет и рабочие со стажем от 10 до 20 лет имеют в среднем меньшие показатели цитогенетических нарушений. Наблюдаемые несоответствия между продолжительностью трудового стажа и частотой хромосомных нарушений в лимфоцитах рабочих можно связать со вступлением в действие каких-то адаптационных защитных механизмов [11]. В группе сравнения самая высокая частота ХА наблюдалась у рабочих со стажем от 10 до 20 лет. С увеличением стажа уровень ХА

Таблица 1

Уровень aberrантных метафаз с aberrациями у обследованных рабочих  
в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Исследуемая группа				Группа сравнения			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %
19–26	17	4,59 ± 0,54 *	4	4,00 ± 1,08 **	3	3,00 ± 2,52	4	0,25 ± 0,25
27–38	86	4,06 ± 0,30 *	16	3,81 ± 0,73 **	11	1,82 ± 0,54	15	2,20 ± 0,47
39–44	36	3,67 ± 0,50 *	8	3,25 ± 0,73 **	6	1,67 ± 0,80	32	1,66 ± 0,30
45 и более	77	3,66 ± 0,30 *	44	3,98 ± 0,28 **	18	2,28 ± 0,50	52	2,37 ± 0,28
Всего	216	3,99 ± 0,18 *	72	3,76 ± 0,29 **	38	2,19 ± 0,31	103	1,62 ± 0,19
Суммарно мужчины и женщины	288	3,89 ± 0,15 ***		141	2,06 ± 0,17			

Примечание. Возрастные группы сформированы согласно принятым в антропологии классическим периодам, характеризующим естественные морфофизиологические изменения в организме человека: \* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от мужчин группы сравнения; \*\* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от женщин группы сравнения; \*\*\* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы сравнения;

Таблица 2

Уровень aberrантных метафаз в зависимости от стажа

Стаж, лет	Исследуемая группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %
до 10	107	3,82 ± 0,25 *	57	1,89 ± 0,23
от 10 до 20	123	3,75 ± 0,22 *	50	2,22 ± 0,26
более 20	58	4,29 ± 0,39 *	30	2,07 ± 0,43
Всего	288	3,95 ± 0,31 *	137	2,06 ± 0,28

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы сравнения.

в группе сравнения снижался, что, возможно, связано с малочисленностью выборки. Следует при этом отметить, что различия между группами стажа не являются статистически достоверными.

Далее изучали полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в исследуемых группах. Проведенное исследование показало, что в обеих исследуемых группах в гене *CYP1A1* была характерна высокая частота аллеля *T* (исследуемая группа – 58,66 %, группа сравнения – 66,96 %) и низкая – аллеля *C* (исследуемая группа – 41,34 %, группа сравнения – 33,04 %), также высокая частота генотипа *T/T* (исследуемая группа – 34,65 %, группа сравнения – 48,21 %) и низкая *C/C* (исследуемая группа – 17,32 %, группа сравнения – 14,29 %). Носители мутантного аллеля *C* обладают более высокой активностью фермента, а дикого аллеля *T* – низкой активностью фермента. Статистически достоверных различий между группами в распределении генотипов и аллелей *CYP1A1* не было найдено.

Генотипирование *CYP1A2\*1F* показало, что и исследуемой группе, и в группе сравнения присутствовали как носители дикого аллеля *C*, детерминирующего низкую активность фермента (исследуемая группа – 28,44 %, группа сравнения – 29,79 %), так и мутантного аллеля *A*, детерминирующего высокую активность фермента (исследуемая группа – 71,56 %, группа сравнения – 70,21 %). Распределение частот генотипов и аллелей гена *CYP1A2\*1F* у рабочих и в группе контроля не имели достоверно значимых отличий.

Гены *GSTM1* и *GSTT1* анализировались на наличие либо отсутствие делеции («+» – нормальная активность, «0» – дефект фермента). Частота *GSTM1* «0/0» в исследуемой группе составила 40,08 %, а в группе сравнения – 47,01 % ( $\chi^2 = 1,47$ ;  $p = 0,225$ ). Частота гомозигот по делеции гена *GSTT1* в исследуемой группе составила 31,80 %, что достоверно выше по сравнению с контрольными донорами ( $\chi^2 = 4,28$ ;  $p = 0,386$ ).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ изученных полиморфизмов генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *CYP1A2\*1F*, *GSTM1*, *GSTT1*) в группах рабочих и контрольных доноров выявил статистически значимые отличия в частоте распределения делецион-

ных вариантов гена *GSTT1* в исследуемой группе, что может свидетельствовать о селективных процессах в производственной группе.

Результаты связи хромосомных нарушений с полиморфными вариантами генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков представлены в табл. 3.

В результате проведенного анализа были установлены достоверные отличия для всех изученных генов по частоте хромосомных нарушений между исследуемой группой и группой сравнения. Было установлено, что рабочие с мутантным гомозиготным генотипом *C/C* гена *CYP1A1* имели большую частоту aberrантных метафаз, чем с генотипом *C/T* *CYP1A1* ( $U_{M-W} = 320,00$ ;  $p = 0,029$ ) и генотипом *T/T* гена *CYP1A1* ( $U_{M-W} = 222,00$ ;  $p = 0,019$ ).

Уровень хромосомных нарушений у доноров с генотипом *GSTM1* «0/0» был достоверно выше, чем у рабочих с генотипом *GSTM1* «+» как в исследуемой группе ( $U_{M-W} = 5394,50$ ;  $p = 0,036$ ), так и в группе сравнения ( $U_{M-W} = 1504,50$ ;  $p = 0,040$ ). Также в исследуемой группе у рабочих с генотипом *GSTT1* «0/0» частота ХА была статистически значимо выше, чем с генотипом *GSTT1* «+» ( $U_{M-W} = 6156,00$ ;  $p = 0,005$ ).

В результате анализа ассоциаций различных комбинаций генотипов с частотой хромосомных нарушений (с учетом поправки Бонферрони) у рабочих теплоэнергетического комплекса были установлены достоверно значимые отличия только для генов *GSTM1* и *GSTT1* (табл. 4).

У индивидуумов с комбинацией *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» уровень ХА достоверно выше, чем у испытуемых с «защитной» формой этих генов как в исследуемой группе ( $U_{M-W} = 826,00$ ;  $p = 0,00023$ ), так и в группе сравнения ( $U_{M-W} = 271,00$ ;  $p = 0,011$ ). Кроме того, в исследуемой группе у доноров с комбинацией генов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» уровень хромосомных нарушений был статистически значимо выше, чем у индивидуумов с сочетанием генов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «+» ( $U_{M-W} = 655,50$ ;  $p = 0,009$ ).

В последние годы появились публикации по выявлению связи генетического полиморфизма с различными цитогенетическими нарушениями у лиц, контактирующих с потенциальными мутагенами и канцерогенами окружающей среды. Так, в работе Григорьевой с соавторами [12] было обнаружено, что

Таблица 3

Уровень aberrантных метафаз  
у доноров с различными генотипами системы биотрансформации ксенобиотиков, %

Ген	Генотип	Исследуемая группа		Группа сравнения	
		<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %
<i>CYP1A1</i>	<i>C/C</i>	17	4,88 ± 0,31 *	7	4,23 ± 0,99
	<i>C/T</i>	58	4,07 ± 0,35	21	2,10 ± 0,34
	<i>T/T</i>	43	3,79 ± 0,34	17	2,06 ± 0,44
<i>CYP1A2*1F</i>	<i>C/C</i>	11	4,18 ± 0,46	10	1,50 ± 0,50
	<i>C/A</i>	124	3,87 ± 0,25	65	2,00 ± 0,26
	<i>A/A</i>	131	3,77 ± 0,22	61	2,21 ± 0,24
<i>GSTM1</i>	«0/0»	94	4,33 ± 0,29 **	58	2,57 ± 0,30 #
	«+»	137	3,49 ± 0,19	66	1,76 ± 0,21
<i>GSTT1</i>	«0/0»	86	4,66 ± 0,34 ***	31	2,61 ± 0,48
	«+»	181	3,46 ± 0,16	106	1,92 ± 0,17

Примечание. Исследуемая группа и группа сравнения во всех случаях достоверно отличалась по частоте ХА;  $p < 0,05$ ; \* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров с генотипами *C/T* и *T/T* гена *CYP1A1* исследуемой группы; \*\* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров с генотипом *GSTM1* «+» исследуемой группы; \*\*\* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров с генотипом *GSTT1* «+» исследуемой группы; # –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров с генотипом *GSTM1* «+» группы сравнения.

Таблица 4

Уровень aberrантных метафаз (%)  
у доноров с различной комбинацией генов *GSTM1* и *GSTT1*

Генотип	Исследуемая группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	ХА, %	<i>n</i>	ХА, %
<i>GSTM1</i> «+» / <i>GSTT1</i> «+»	92	3,22 ± 0,21	54	1,81 ± 0,24
<i>GSTM1</i> «0/0» / <i>GSTT1</i> «+»	61	3,75 ± 0,31	40	2,13 ± 0,27
<i>GSTM1</i> «+» / <i>GSTT1</i> «0/0»	41	4,07 ± 0,44	12	1,50 ± 0,40
<i>GSTM1</i> «0/0» / <i>GSTT1</i> «0/0»	32	5,56 ± 0,57 *#	17	3,71 ± 0,73 *

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров с генотипами *GSTM1* «+» / *GSTT1* «+» и *GSTM1* «+» / *GSTT1* «0/0»; # –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от доноров исследуемой группы с генотипом *GSTM1* «0/0» / *GSTT1* «+».

нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* ассоциированы с более высоким уровнем ХА, индуцированных *in vitro* химическими мутагенами. Была установлена взаимосвязь между частотой ХА и наличием *GSTT1* «0/0» генотипа [13]. Причем у таких индивидуумов, если они курят, мутагенный и канцерогенный риски выражены особенно сильно.

В то же время у лиц, подвергающихся интенсивному мутагенному воздействию стирала, подобных ассоциаций выявлено не было [14]. При обследовании дорожных рабочих, прокладывающих туннели и подвергающихся воздействию пыли, диоксида азота, дизельных выхлопов и масел, было установлено, что полиморфизм генов *CYP1A1*

и *GSTM1* не оказывал значимого влияния на уровень сестринских хроматидных обменов (СХО) и микроядер [15].

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. [16].

В данном исследовании получены свидетельства значимости полиморфизма генов *CYP1A1*, *GSTM1* и *GSTT1* в формировании

ХА в результате комплексного воздействия неблагоприятных факторов условий труда на тепловых электростанциях.

У 47 % обследованных рабочих уровень ХА был выше среднего (3,89 %) и составил в среднем 6,06 %. Обнаружено, что у рабочих с частотой ХА  $\geq 3,89$  % статистически значимо чаще встречался генотип *C/C* гена *CYP1A1* (21,54 против 5,66 % соответственно;  $\chi^2 = 4,75$ ;  $p = 0,02$ ; RR = 4,06; 95 %CI 2,01–10,24), генотип *GSTM1* «0/0» (48,11 против 34,40 % соответственно;  $\chi^2 = 3,92$ ;  $p = 0,04$ ; RR = 1,76; 95 %CI 0,67–4,62), генотип *GSTT1* «0/0» (38,71 против 26,57 % соответственно;  $\chi^2 = 3,94$ ;  $p = 0,04$ ; RR = 1,74; 95 %CI 0,69–4,35), комбинация генотипов *GSTM1* «0/0» и *GSTT1* «0/0» (22,33 против 7,32 %;  $\chi^2 = 9,20$ ,  $p = 0,02$ ; RR = 3,52; 95 %CI 1,76–7,02). Сопоставление сочетаний генотипов *GSTM1* и *GSTT1* с *CYP1A1* и *CYP1A2\*1F* у рабочих с высоким и низким уровнем ХА не выявило статистически значимых отличий между ними. Вероятно, это связано с малочисленностью подгрупп, что требует продолжения исследований в данном направлении.

### Заключение

В результате проведенного исследования можно заключить, что производственные факторы теплоэнергетического комплекса оказывают негативное воздействие на генетический аппарат рабочих, что выражается в высоком уровне ХА. Особенно высокую генотоксическую чувствительность демонстрируют лица с генотипами *GSTM1* «0/0», *GSTT1* «0/0», *CYP1A1* *C/C*. Результаты проведенного исследования подтверждают возможность применения комплексного анализа хромосомных нарушений и полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в оценке индивидуального генотоксического риска у рабочих промышленных предприятий.

### Список литературы

1. Дружинин В. Г. Сравнительная оценка кластогенного потенциала промышленных предприятий разного профиля // Гигиена и санитария. 2003. № 5. С. 33–36.
2. Панаиотти Е. А., Суржиков Д. В. Комплексная оценка условий труда и риска для здоровья работающих в основных цехах

тепловых электростанций // Бюл. Сиб. отд-ния Российской академии медицинских наук. 2007. № 1. С. 56–62.

3. 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. С. 857–862.

4. Гуляева Л. Ф., Вавилин В. А., Ляхович В. В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе: Аналит. обзор. Сер. Экология. Вып. 57. Новосибирск, 2000. 85 с.

5. Hungerford P. A. Leukocytes Cultured from Small Inocula of Wholeblood and the Preparation of Metaphase Chromosomes by Treatment with Hypotonic KCl // Stain Techn. 1965. Vol. 40. P. 333–338.

6. Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека (атлас). М.: Медицины, 1982. 263 с.

7. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.

8. Животовский Л. А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 272 с.

9. Певницкий Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестн. АМН СССР. 1988. № 7. С. 48–51.

10. Дружинин В. Г., Мокрушина Н. В., Минина В. И., Волков А. Н. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства // Медицина труда и пром. экология. 2003. № 12. С. 21–23.

11. Бочков Н. П., Сапачева В. А., Филиппова Т. В. Цитогенетическое обследование рабочих производства резины // Медицина труда и пром. экология. 1993. № 5–6. С. 12–14.

12. Григорьева С.А., Никитина В.А., Резвазова Ю.А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена // Гигиена и Санитария. – 2007. – № 5. – С. 62–63.

13. Sram R. J. Effect of Glutathione S-Transferase Polymorphisms on Biomarkers of Exposure and Effects // Environ. Health Perspect. 1998. Vol. 106, suppl. 1. P. 231–239.

14. Vodicka P., Soucek P., Tates A. D., Dusinska M., Sarmanova J., Zamecnikova M., Vodickova L., Koskinen M., de Zwart F.A., Natarajan A.T., Hemminki K. Association between

Genetic Polymorphisms and Biomarkers in Styrene-Exposed Workers // *Mutat. Res.* 2001. Vol. 482, № 1–2. P. 89–103.

15. Villarini M., Moretti M., Fatigoniet C., Agea E., Dominici L., Mattioli A., Volpi R., Pasquini R. 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.* 2008. Part A. Vol. 71. Is. 21. P. 1430–1439.

16. Ингель Ф. И. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока // *Экологическая генетика.* 2006. № 4. С. 39–54.

*Материал поступил в редколлегию 14.07.2010*

Ya. A. Savchenko, V. I. Minina, M. L. Bakanova, S. A. Larin, S. A. Mun,  
O. S. Popova, I. V. Shatalina, A. V. Ostaptseva, L. V. Akinchina, A. N. Glushkov

#### RESEARCH OF POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC METABOLISM GENES AND LEVEL OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS AT WORKERS OF HEAT POWER MANUFACTURE

In clause the results of research of frequency chromosomal aberrations and xenobiotic biotransformation genes *CYP1A1*, *CYP1A2\*IF* *GSTM1* and *GSTT1* at workers of heat power manufacture. It is shown that in group of workers frequency of metaphases with aberrations ( $3,89 \pm 0,15 \%$ ;  $n=288$ ) authentically above, than in comparison group ( $2,06 \pm 0,17 \%$ ;  $n=141$ ). Is established, that cytogenetic of infringement did not depend on a floor, age and experience. The study showed that levels of chromosomal aberrations were increased in carriers *C/C CYP1A1*, *GSTM1 «0/0»*, *GSTT1 «0/0»*. It has been established, that at individuals with combination *GSTM1 «0/0»* and *GSTT1 «0/0»* levels chromosomal aberrations authentically, than at the examinees with the «protective» form of these genes.

*Keywords:* power system, chromosomal aberrations, polymorphism of genes metabolism xenobiotic.