

На правах рукописи

АХМАТЪЯНОВА ВЕНЕРА РИНАТОВНА

**ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ У
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В СВЯЗИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ
ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ**

03.02.07 генетика

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Уфа-2010

Работа выполнена на кафедре генетики ГОУ ВПО «Кемеровский государственный университет» Федерального агентства по образованию и в Учреждении Российской академии наук Институте экологии человека СО РАН

Научный руководитель: кандидат биологических наук, доцент
Минина Варвара Ивановна
Учреждение Российской академии наук
Институт экологии человека СО РАН

Официальные оппоненты: доктор биологических наук,
Ингель Фаина Исааковна
Учреждение Российской академии медицинских наук
НИИ экологии человека и гигиены
окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

доктор медицинских наук, профессор
Викторова Татьяна Викторовна
Башкирский государственный
медицинский университет

Ведущая организация: Учреждение Российской академии медицинских наук
НИИ медицинской генетики СО РАМН

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в « ____ » часов
на заседании Диссертационного совета ДМ 002.133.01 при Учреждении
Российской Академии наук Институт биохимии и генетики Уфимского научного
центра РАН по адресу: Уфа, пр. Октября, 71

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского научного
центра РАН (Уфа, пр. Октября, 71), с авторефератом - на сайте ИБГ УНЦ РАН
ibg.anrb.ru/dissov.html; e-mail: molgen@anrb.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бикбулатова С.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Генетический мониторинг как инструмент для оценки степени реально существующего и прогнозируемого напряжения генетических систем в ответ на воздействие экологических факторов широко используется во всем мире. Цитогенетическое тестирование хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови в качестве «биомаркеров» эффекта занимает в этой системе одну из ключевых ролей [WHO, 1993; Norppa et al., 2006; Liu et al., 2009]. Несмотря на более чем полувековую историю использования цитогенетических методов для изучения спонтанного хромосомного мутагенеза у человека, отдельные аспекты этой фундаментальной проблемы до настоящего времени остаются нерешенными либо изученными в недостаточной степени. В частности, открытым остается вопрос о вариабельности частоты ХА на популяционном уровне с учетом этнического фактора [Бочков и соавт., 1989]. Данный аспект освещен в литературе крайне мало и остается неясным из-за отсутствия унифицированных обследований [Чеботарев, 2001]. Вместе с тем, известно, что каждая популяция обладает собственным уровнем «генетического груза», который может определяться, в том числе эффективной численностью, уровнем инбридинга, особенностями миграционных процессов, климатогеографическими и экологическими параметрами территории проживания и т.п. Находясь в относительной изоляции, отдельные малые этнические группы способны накапливать с высокой частотой ряд мутаций, в том числе ответственных за формирование наследственных патологий, что теоретически может приводить к вымиранию популяций и целых этносов. В этой связи приобретает свою актуальность изучение межэтнических особенностей фонового уровня ХА в сочетании с оценкой генетического полиморфизма по отдельным ферментативным системам, определяющим особенности метаболизма ксенобиотиков и во многом обеспечивающим разнообразие индивидуальных реакций на действие мутагенов среды. К числу таких полиморфных систем относятся гены ферментов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков: представители семейства цитохрома P450 (*CYP1A1*, *CYP1A2*), глутатионовых-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) [Ревазова и соавт., 2001; Баранов, 2003; Norppa, 2004; Викторова и соавт., 2004; Сидорова, 2005; Григорьева и соавт., 2007; Хрунин, 2008].

Основным методическим условием для проведения такого исследования является унификация экологических и социально-бытовых факторов (одинаковые условия проживания, питания и медицинского обеспечения). Выполнение данного условия возможно при совместном компактном проживании представителей сопоставляемых этнических групп, например, в многонациональных школах-интернатах. Не менее важным является наличие постоянного и выраженного генотоксического воздействия на изучаемые популяции, так как лишь в условиях повышенного мутационного давления можно наиболее полно оценить адаптационную значимость вариантов наследственного полиморфизма.

Эти обстоятельства впервые позволяют исследовать этнический фактор в качестве возможного модификатора мутационного процесса в популяциях человека.

Цель работы: исследование этнических особенностей чувствительности генома к комплексному генотоксическому воздействию среды у детей - представителей коренного (шорцы) и пришлого (европеоиды) населения Кемеровской области методом учета хромосомных аберраций в связи с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Задачи исследования:

1. Изучить генотоксические (кластогенные) эффекты воздействия факторов окружающей среды у детей - представителей коренного и пришлого населения, проживающих в школе-интернате г. Таштагола Кемеровской области.

2. Оценить генетический полиморфизм по локусам генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков: *CYP1A1 (A2455G)*, *CYP1A1 (T3801C)*, *CYP1A2 (C163A)*, *GSTM1* (делеция), *GSTT1* (делеция) и *GSTP1 (T341C)* у детей - представителей коренного и пришлого населения, проживающих в школе-интернате г. Таштагола Кемеровской области.

3. Исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков с хромосомными аберрациями в лимфоцитах периферической крови с учетом этнического фактора.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Впервые исследован этнический фактор в качестве возможного модификатора уровня хромосомных аберраций у детей, находящихся в условиях интенсивного генотоксического воздействия факторов среды (радон, тяжелые металлы). Показано отсутствие

значимых отличий в частоте ХА между группами коренного и пришлого населения Кемеровской области (шорцев и европеоидов). Впервые определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у шорцев, европеоидов и метисов Кемеровской области. Выявлены этноспецифичные взаимосвязи высоких частот отдельных типов хромосомных aberrаций с генотипами ферментов биотрансформации ксенобиотиков: у шорцев - *GSTT1* 0/0; у европеоидов - *CYP1A2* *1A*1A, *GSTM1* 0/0; у метисов - *GSTP1* Val/Val.

Практическая значимость. Изучение связи генетического полиморфизма с ответом на мутагенные воздействия факторов среды позволит формировать группы повышенного генетического риска возникновения экологозависимых заболеваний с учетом этнического фактора. Полученные результаты могут послужить основой для дальнейшего изучения индивидуального и популяционного генетического риска у представителей других этнических групп Кемеровской области.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования получены в рамках выполнения НИР по грантам программы президиума РАН «Адаптация народов и культур к изменениям природной среды, социальным и техногенным трансформациям»; РФФИ, 07-04-96031-р_урал_а.; государственного контракта ФЦНТП №02.512.11.2233. Результаты используются в учебном процессе (спецкурс «Экологическая генетика» и «Популяционная генетика») на кафедре генетики Кемеровского государственного университета. Разработано информационно-методическое письмо «Опасность возникновения хромосомных нарушений у школьников при наличии высокого содержания радона в зданиях общеобразовательных учреждений», утвержденное Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области и рекомендованное для использования в работе организаций в сфере социально-гигиенического мониторинга, здравоохранения, а также высшего профессионального образования.

Апробация диссертации. Основные положения и результаты научных исследований были доложены на XXXII конференции студентов и молодых ученых КемГУ (Кемерово, 2005); Межвузовской молодежной конференции «Студенчество. Интеллект. Будущее» (Набережные Челны, 2005); XLIII

международной научной студенческой конференции «Студент и научно – технический прогресс» (Новосибирск, 2005); IX Всероссийском популяционном семинаре «Особь и популяция - стратегии жизни» (Уфа, 2006); I международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Кемерово, 2006); межрегиональной научно–практической конференции «Этносы развивающейся России: проблемы и перспективы» (Абакан, 2006); 5th International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations (Antalya, 2007); XII Всероссийской научно-практической конференции (Томск, 2008); 6th Conference of the Pan African Environmental Mutagen Society (Cape Town, 2008).

Публикации. Результаты исследования опубликованы в 16 печатных работах, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 317 источников, из них 155 работ зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками.

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю д.б.н., профессору В.Г. Дружинину и научному консультанту к.б.н., доценту В.И. Мининой, а также д.м.н., профессору А.Н. Глушкову за помощь в обучении методам цитогенетического, молекулярно-генетического исследования и обсуждении результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы для исследования частоты хромосомных aberrаций и полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков в 2004, 2007 и 2009 гг. формировали из детей и подростков, проживающих и обучающихся в школе-интернате г. Таштагола Кемеровской области: 211 человек в возрасте от 8 до 16 лет. Этнический состав данной выборки: шорцы – 133 (63%), европеоиды – 38 (18%), метисы – 40 (19%). В качестве группы сравнения (только для цитогенетических показателей) использовали выборку доноров, проживающих в с. Красное Ленинск-Кузнецкого района Кемеровской области, расположенного в удалении от промышленных зон Кузбасса: 41 человек (10 мальчиков и 31 девочка в возрасте 13-16 лет), а также данные о фоновом уровне хромосомных мутаций в группе регионального базисного контроля из числа подростков, проживающих в

экологически чистых деревнях Кузбасса: 95 человек (70 мальчиков и 25 девочек в возрасте 10-16 лет) [Дружинин, 2003]. Измерение удельной объемной активности радона в местах постоянного пребывания детей (учебные и жилые помещения) было выполнено для опытной (школа-интернат г. Таштагола) и контрольной выборки (с. Красное). В результате измерений установлено, что в Таштаголе во все годы исследования изученные показатели значительно превышали нормативы (200 Бк/м^3), установленные для эксплуатируемых зданий и составили $408,8 \text{ Бк/м}^3$, в то время как в с. Красное данные значения соответствовали нормативам (106 Бк/м^3). Кроме того, для сравнения были использованы ранние (1992 год) данные цитогенетического исследования подростков из Горной Шории [Дружинин и соавт., 1995].

Сбор анамнестических данных проводили путем устного анкетирования и анализа медицинских карт (форма 025/у-87). Учитывали наличие хронических и инфекционных заболеваний, курения, прием лекарственных препаратов и рентгенодиагностические процедуры за 3 месяца до сбора материала. С учетом данных литературы [Чеботарев, 2001] о сезонных колебаниях спонтанного уровня ХА сбор образцов биологического материала (венозная кровь) проводили в зимний период. В соответствии с графиком учебного процесса все обследованные дети как минимум в течение 3-х месяцев до сбора материала находились в образовательном учреждении. На каждого обследуемого ребенка был оформлен протокол информированного согласия, подписанный родителями, либо лицами, осуществляющими опеку несовершеннолетних.

Цитогенетический анализ. Генотоксические эффекты в лимфоцитах крови изучали с помощью метода учета ХА в кратковременных культурах лимфоцитов периферической крови. Подготовку препаратов метафазных хромосом осуществляли с использованием стандартного полумикрометода [Hungerford, 1965]. Учет ХА проводили без кариотипирования. Отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям [Бочков, 1971; Carrano et al., 1988]. В среднем на каждого индивида анализировали по 185 метафаз (100 – 500). Результаты цитогенетического анализа заносили в электронную базу данных.

Молекулярно-генетический анализ. Тестирование генетического полиморфизма систем биотрансформации ксенобиотиков I и II фазы проведено на

образцах ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [Sambrook et al., 1989]. Протяженные делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* анализировали с помощью наборов реактивов ООО «СибДНК» (Новосибирск) путем амплификации специфических участков исследуемых генов с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time PCR). Полиморфизмы локусов *2455A>G* гена *CYP1A1*, *341C>T* гена *GSTP1* определяли с использованием набора «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва). Полиморфизмы локуса *163 C>A* гена *CYP1A2* и *3801T>C* гена *CYP1A1* исследовали методом ПЦР-ПДРФ с использованием наборов ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). ПЦР проводили на амплификаторах ТЕРЦИК (ДНК-Технология, Россия). Для рестрикции использовали рестриктазу *Bst2U*. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в горизонтальном 3% агарозном и в вертикальном 6% полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для Windows Statistica 6.0 и SPSS. Частоту аллелей и генотипов рассчитывали как процентное соотношение индивидуумов, несущих данный аллель или генотип, к общему числу обследуемых. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [Лакин, 1990]. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью сравнения ожидаемых (рассчитанных по уравнению Харди-Вайнберга) и наблюдаемых частот генотипов ([http:// www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg.shtml](http://www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg.shtml)). Принимая во внимание проблему множественных сравнений, для исключения ошибки первого типа использовали поправку Бонферрони (Bonferroni) и получали новое значение p_{cor} , на который и ориентировались в дальнейшем при оценке статистической значимости наблюдаемых различий. Для показателей уровня и спектра ХА рассчитывали средние значения и их стандартные ошибки. При сопоставлении частот ХА в разных группах использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цитогенетические исследования

Результаты изучения хромосомных aberrаций в исследуемых группах представлены в таблице 1. Из данных таблицы следует, что основным цитогенетический показатель – доля aberrантных метафаз в группах детей-подростков из школы-интерната г.Таштагол достоверно увеличен по сравнению с аналогичным показателем для контрольных выборок: базисная контрольная группа ($U=4565,0$; $p<0,0001$), с. Красное ($U=2303,5$; $p<0,0001$). Значения отдельных категорий aberrаций: хроматидных, хромосомных разрывов и обменов хромосомного типа также были достоверно выше в выборках детей из Таштагола в сравнении с контрольной группой.

В контрольной выборке, сформированной из жителей с. Красное, наблюдалось достоверное увеличение доли aberrантных метафаз и разрывов хроматидного типа по сравнению с базисным контролем, что может свидетельствовать о воздействии на данную выборку неучтенных факторов.

Динамика показателей частоты aberrантных метафаз, выявленная в результате мониторинга aberrаций в выборках воспитанников школы-интерната г. Таштагола в разные годы, показала стабильно высокие значения фоновых цитогенетических нарушений, по сравнению с базисной контрольной группой. Особенно важен тот факт, что обмены хромосомного типа (включающие дицентрические и кольцевые хромосомы) также чаще регистрировались у детей-подростков из Горной Шории во все годы исследования. Известно, что эта категория aberrаций является маркером воздействия радиации [Бочков, 1993; Brooks et al., 1993].

При исследовании популяционного уровня цитогенетических нарушений значение имеет оценка целого комплекса факторов, потенциально способных влиять на средние значения этих показателей. К их числу относят: пол и возраст обследуемых [Ramsey et al., 1995; Rossner et al., 1998; Stephan, Pressl, 1999; Бочков и соавт., 2001], заболеваемость и наличие вредных привычек (курение) [Bolognesi et al., 1997; Pluth et al., 2000]. Оценка всех перечисленных факторов показала отсутствие их влияния на частоты основных типов ХА, зарегистрированных в исследованных выборках.

Хромосомные aberrации в группах детей-подростков из школы-интерната г. Таштагола Кемеровской области

Группа / год исследования	Обследовано детей	Изучено метафаз	Доля aberrантных метафаз, %	Число aberrаций на 100 клеток			
				фрагменты		обмены	
				одиночные	парные	хроматидные	хромосомные
Таштагол / 2004-2009	211	38424	5,30 ± 0,16***	3,91 ± 0,15**	1,29 ± 0,07*	0,03 ± 0,01	0,24 ± 0,03 [#]
Таштагол / 1992	28	2800	5,79 ± 0,63**	3,93 ± 0,49	1,82 ± 0,36*	0,04 ± 0,04	0,32 ± 0,14
с. Красное / 2007	41	8200	3,62 ± 0,31 [#]	2,79 ± 0,24 [#]	0,89 ± 0,17	0,04 ± 0,02	0,09 ± 0,04
Базисная контрольная группа (1986–2001)	95	9500	2,93 ± 0,29	2,13 ± 0,24	0,91 ± 0,15	0,03 ± 0,02	0,07 ± 0,03

Достоверно отличается от значений для контрольной группы (с. Красное) и базисной контрольной группы: * $p < 0,05$;

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Достоверно отличается от значения для базисной контрольной группы: [#] $p < 0,05$

Наличие выраженных и стабильно воспроизводимых генотоксических эффектов в исследуемой выборке требует оценки экологических факторов, способных индуцировать цитогенетические нарушения в лимфоцитах. Сотрудниками лаборатории радиационного контроля Кемеровского госуниверситета в жилых и общественных помещениях школы-интерната выполнены измерения мощности эквивалентной дозы внешнего γ -излучения и удельной объемной активности радона, а также концентрации тяжелых металлов в образцах почв, отобранных на территории интерната. В результате проведенных исследований установлено, что контингент воспитанников школы-интерната подвержен хроническому воздействию радона и, вероятно, отдельных тяжелых металлов. Следствием такого воздействия является высокий уровень ХА в лимфоцитах крови, стабильно воспроизводимый во времени.

Максимальная унификация условий проживания представителей разных этнических групп в исследуемой выборке: единое генотоксическое воздействие, характер питания, медицинское обслуживание, единый сезон проведения обследования, отсутствие модифицирующего влияния половозрастных особенностей, курения и заболеваний, впервые позволило провести сравнительное межэтническое изучение фонового уровня хромосомных мутаций (табл. 2).

Таблица 2

Общая частота различных типов хромосомных aberrаций в группах, дифференцированных по этнической принадлежности

Показатель	Группа (число индивидов)		
	Шорцы (133)	Европеиды (38)	Метисы (40)
Аберрантные метафазы, %	5,22 ± 0,21	4,89 ± 0,38	5,84 ± 0,33
Число aberrаций на 100 клеток	5,37 ± 0,22	5,07 ± 0,42	6,05 ± 0,34
Хроматидные фрагменты	3,87 ± 0,2	3,64 ± 0,39	4,23 ± 0,32
Хроматидные обмены	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,02
Парные фрагменты	1,24 ± 0,09	1,21 ± 0,16	1,50 ± 0,12
Обмены хромосомного типа	0,24 ± 0,04	0,18 ± 0,05	0,28 ± 0,10

Установлено, что частоты основных типов цитогенетических повреждений в сопоставляемых этнических выборках достоверно не различаются ($p > 0,05$). Однако, результаты межэтнического сопоставления уровня ХА, приведенные в данном разделе, не позволяют однозначно утверждать, что фактор метисации не способен модифицировать ответ генома на выраженную генотоксическую

нагрузку. Для подтверждения наличия или отсутствия эффекта влияния этнической компоненты требуются дальнейшие исследования, предполагающие существенное увеличение сопоставляемых выборок.

**Сравнительная характеристика полиморфизма
генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у детей и подростков
школы-интерната г. Таштагола Кемеровской области**

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *A2455G* и *T3801C* гена *CYP1A1*, *C163A* гена *CYP1A2* у шорцев, европеоидов и метисов не выявил достоверно значимых межгрупповых различий (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение частот генотипов генов I фазы биотрансформации
ксенобиотиков в трех этнических группах Кемеровской области**

Полиморфизм	Генотипы	Шорцы	Европеоиды	Метисы
<i>CYP1A1 A2455G</i> генотипы	*1A*1A	44,63 (54)	55,26 (21)	52,63 (20)
	*1A*2C	47,11 (57)	36,84 (14)	44,74 (17)
	*2C*2C	8,26 (10)	7,89 (3)	2,63 (1)
<i>CYP1A1 2455G</i> аллели	*1A	68,18 (165)	73,68 (56)	75,00 (57)
	*2C	31,82 (77)	26,32 (20)	25,00 (19)
<i>CYP1A1 T3801C</i> генотипы	*1A*1A	35,43 (45)	50,00 (19)	42,50 (17)
	*1A*2A	62,20 (79)	44,74 (17)	57,5 (23)
	*2A*2A	2,36 (3)	5,26 (2)	-
<i>CYP1A1 T3801C</i> аллели	*1A	66,54 (169)	72,37 (55)	71,25 (57)
	*2A	33,46 (85)	27,63 (21)	28,75 (23)
<i>CYP1A2 C163A</i> генотипы	*1A*1A	5,51 (7)	10,53 (4)	-
	*1A*1F	48,82 (62)	52,63 (20)	47,50 (19)
	*1F*1F	45,67 (58)	36,84 (14)	52,50 (21)
<i>CYP1A2 C163A</i> аллели	*1A	29,92 (76)	36,84 (28)	23,75 (19)
	*1F	70,08 (178)	63,16 (48)	76,25 (61)

При сравнении распределений частот аллелей и генотипов полиморфизма *A2455G* гена *CYP1A1* (*1A*1A, *1A*2C, *2C*2C) у шорцев и тундровых ненцев было обнаружено сходство: 40,19% ($\chi^2=0,02$; $p=0,89$), 50% ($\chi^2=0,09$; $p=0,77$), 9,80% ($\chi^2=0,03$; $p=0,87$). Тундровые ненцы представляют уникальную природную модель европеоидно-монголоидной популяции [Дужак и соавт., 1998], также подвергающейся воздействию радиационного фактора. Распределение частот аллелей и генотипов *CYP1A1* (*A2455G*) у шорцев ($\chi^2=0,00$; $p=0,99$), европеоидов ($\chi^2=0,42$; $p=0,52$) и метисов ($\chi^2=0,16$; $p=0,69$) соответствовала таковым в группе

экспонированных диоксинами детей из Вьетнама (*1A*1A - 46%, *1A*2C - 50%, *2C*2C - 4%) [Сидорова, 2005].

Сравнительный анализ полиморфного локуса T3801C гена CYP1A1 показал, что у шорцев ($\chi^2=43,82$; $p=0,000$), европеоидов ($\chi^2=5,51$; $p=0,02$) и метисов ($\chi^2=11,15$; $p=0,0008$) частота генотипа *1A*1A достоверно более низкая, чем у детей из г. Уфы (70,33%), а частота генотипа *2A*2A соответствовала последним (2,33%, во всех случаях $\chi^2<0,27$, $p>0,60$) [Корытина и соавт., 2007].

При сравнении данных показателей с телеутами, коренной малочисленной народностью, проживающей в Беловском районе Кемеровской области, показано, что частоты аллелей *1A (71,6%) и *2A (28,4%) соответствуют таковым у шорцев ($\chi^2=1,28$; $p=0,56$), европеоидов ($\chi^2=0,00$; $p=0,99$) и метисов ($\chi^2=0,01$; $p=0,83$) [Остапцева, 2008].

Сравнение частот генотипов CYP1A2 в группе детей-подростков из школы – интерната г. Таштагола с выборкой здоровых детей из г. Уфы (*1F*1F–41,67%, *1A*1F–50,33%, *1A*1A–8,00%) [Корытина и соавт., 2007], показало отсутствие достоверно значимых отличий (во всех случаях $\chi^2<2,23$; $p>0,13$). Частоты генотипов CYP1A2 (*1A*1A, *1A*1F, *1F*1F) у шорцев, европеоидов и метисов соответствовали таковой в группе телеутов, проживающих на территории Кемеровской области (6,80%, 40,4%, 52,8%) [Остапцева, 2008] (во всех случаях $\chi^2<2,59$; $p>0,11$).

Анализ частот генотипов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков выявил существенные отличия этнической группы европеоидов от шорцев и метисов по гену GSTM1 (табл. 4). Частота нулевого генотипа GSTM1 у шорцев ($\chi^2=57,59$; $p=0,000$), европеоидов ($\chi^2=10,99$; $p=0,0009$) и метисов ($\chi^2=40,87$; $p=0,000$) оказалась достоверно более низкой по сравнению с экспонированной группой детей из Вьетнама (68,0%) [Сидорова, 2005].

Распределение частот генотипов GSTM1 в выборках шорцев ($\chi^2=0,03$; $p=0,86$) и метисов ($\chi^2=3,47$; $p=0,06$) соответствовало таковым у телеутов Кемеровской области (10,82% - GSTM1 0/0 и 89,17% - GSTM1 «+»), у европеоидов частота генотипа GSTM1 0/0 достоверно превышала таковую у телеутов ($\chi^2=7,20$; $p=0,007$) [Остапцева, 2008].

**Распределение частот генотипов генов II фазы биотрансформации
ксенобиотиков в трех этнических группах Кемеровской области**

Полиморфизм	Генотипы	Шорцы	Европеоиды	Метисы
<i>GSTM1</i> делеция	+	89,23 (116) *	70,27 (26)	100 (40) **
	0/0	10,77 (14)	29,73 (11)	-
<i>GSTT1</i> делеция	+	83,08 (108)	94,59 (35)	95,00 (38)
	0/0	16,92 (22)	5,41 (2)	5 (2)
<i>GSTP1 C341T</i> генотипы	<i>Ala/Ala</i>	65,00 (78)	58,33 (21)	56,41 (22)
	<i>Ala/Val</i>	29,17 (35)	36,11 (13)	33,33 (13)
	<i>Val/Val</i>	5,83 (7)	5,55 (2)	10,26 (4)
<i>GSTP1 C341T</i> аллели	<i>Ala</i>	79,58 (191)	76,39 (55)	73,08 (57)
	<i>Val</i>	20,42 (49)	23,61 (17)	26,92 (21)

* $\chi^2=6,71$, $p=0,01$ достоверно значимые отличия от европеоидов

** $\chi^2=11,55$, $p=0,0007$ достоверно значимые отличия от европеоидов

При сравнении частот генотипов гена *GSTM1* с группой детей из г. Уфы (58,67%) [Корытина и соавт., 2007], детьми из Центрального региона РФ (54,0%) [Кузнецова и соавт., 2006] и контрольной группой детей из г. Томска (63,9%) [Огородова и соавт., 2007], показано, что генотип *GSTM1* «+» встречался с достоверно более высокой частотой у шорцев ($\chi^2=37,49$; $p=0,00001$; $\chi^2=45,46$; $p=0,00001$; $\chi^2=22,69$; $p=0,00001$, соответственно) и метисов ($\chi^2=24,27$; $p=0,00001$; $\chi^2=28,48$; $p=0,00001$; $\chi^2=18,39$; $p=0,00001$, соответственно), а в группе европеоидов значимых различий не обнаружено ($\chi^2=1,40$; $p=0,24$; $\chi^2=2,80$; $p=0,09$; $\chi^2=0,28$; $p=0,59$, соответственно). У европеоидов из Таштагола частота генотипа *GSTM1* 0/0 оказалась сопоставимой с таковой в группе детей из Оренбурга (48,0%, $\chi^2=2,90$; $p=0,09$), в то время как у шорцев и метисов данный показатель был достоверно ниже ($\chi^2=37,20$; $p=0,0001$ и $\chi^2=26,86$; $p=0,0001$, соответственно).

Частота генотипа *GSTT1* 0/0 у европеоидов ($\chi^2=4,09$; $p=0,04$) и метисов ($\chi^2=4,73$; $p=0,03$) оказалась достоверно ниже, а у шорцев ($\chi^2=0,63$; $p=0,43$) соответствовала таковой у телеутов (21,10% - *GSTT1* 0/0 и 78,90% - *GSTT1* «+») [Остапцева, 2008]. Генотип *GSTT1* 0/0 у шорцев ($\chi^2=9,50$; $p=0,002$), европеоидов ($\chi^2=11,70$; $p=0,0006$) и метисов ($\chi^2=12,91$; $p=0,0003$) встречался с достоверно низкой частотой по сравнению с детьми из Вьетнама (40,0%) [Сидорова, 2005].

При сравнении частот генотипов гена *GSTT1* в Таштагольской выборке с группой детей из г. Уфы (78,67%) [Корытина и соавт., 2007], детьми из Центрального региона РФ (78,0%) [Кузнецова и соавт., 2006] и контрольной

группой детей из г. Томска (78,2%) [Огородова и соавт., 2007] показано, что шорцы по частоте генотипа *GSTT1* «+» не имели достоверно значимых отличий ($\chi^2=0,84$, $p=0,36$; $\chi^2=1,04$, $p=0,31$; $\chi^2=0,75$, $p=0,39$, соответственно), тогда как у европеоидов ($\chi^2=4,34$, $p=0,04$; $\chi^2=4,55$, $p=0,03$; $\chi^2=4,22$, $p=0,04$, соответственно) и метисов ($\chi^2=5,02$, $p=0,02$; $\chi^2=5,25$, $p=0,02$; $\chi^2=4,87$, $p=0,03$) данный генотип встречался с достоверно более высокой частотой. У шорцев из г.Таштагола частота нулевого генотипа *GSTT1* оказалась сопоставимой с таковой в группе детей из Оренбурга (26,0%, $\chi^2=2,26$; $p=0,13$), в то время как у европеоидов и метисов данный показатель был достоверно ниже ($\chi^2=5,81$, $p=0,01$ и $\chi^2=6,59$, $p=0,01$, соответственно).

При сравнении полученных результатов с данными обширных исследований частот генов биотрансформации ксенобиотиков в контрольных выборках, включающих свыше 15000 человек [Garte et al., 2001], можно отметить значительное снижение частот делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в изученных группах шорцев, европеоидов, метисов, что может быть обусловлено как небольшим объемом выборки, так и, возможно, процессами адаптации к генотоксическому воздействию среды. Сходство в распределении частот аллелей и генотипов между шорцами, европеоидами и метисами может свидетельствовать о происходящей метисации шорцев.

При сравнении частот генотипов гена *GSTP1* у детей г. Таштагола с группой детей из г. Уфы установлено, что генотип *Ala/Ala* у детей из школы-интерната (шорцы: $\chi^2=14,47$; $p=0,0001$; европеоиды: $\chi^2=10,34$; $p=0,001$; метисы: $\chi^2=13,86$; $p=0,0002$) встречался с достоверно более низкой частотой, а гетерозиготный генотип, наоборот, с достоверно более высокой частотой, чем у детей из Уфы (82,42% и 15,76%, соответственно). Частота генотипа *Val/Val* у европеоидов ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$) и шорцев ($\chi^2=3,73$; $p=0,05$) соответствовала таковой в группе детей из Уфы (1,82%), а у метисов частота данного генотипа оказалась более высокой ($\chi^2=6,49$; $p=0,01$), чем у последних.

Анализ взаимосвязей полиморфизмов генов I и II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков с цитогенетическими нарушениями у детей и подростков школы-интерната г. Таштагола Кемеровской области

Учитывая литературные данные о молекулярных механизмах неодинаковой генотоксической чувствительности к факторам среды [Бочков, 1971; Пономарева,

2004; Цепенко, 2004] и молекулярно-генетических маркерах риска развития различных хронических заболеваний [Ляхович и соавт., 2000; Фрейдин и соавт., 2002; Корытина и соавт., 2003, 2007, 2009; Брагина и соавт., 2005; Огородова и соавт., 2007; Макарова, 2004; Янбаева, 2004; Полоников, 2006; Ахмадишина, 2007, 2008; Кочетова, Викторова, 2007; Баранов, 2009], нами также предпринята попытка выделить устойчивые (протективные) и чувствительные (предрасполагающие) генотипы на основании анализа цитогенетического статуса (частоты хромосомных повреждений) у детей-подростков школы-интерната г. Таштагола. Выполнено попарное сравнение генотипов изученных полиморфных локусов с частотами основных типов хромосомных нарушений, выявленных в кратковременных культурах лимфоцитов периферической крови.

Анализ частот ХА в зависимости от полиморфизмов *T3801C* и *A2455G* гена *CYP1A1* в группах шорцев, европеоидов и метисов, с учетом поправки на множественность сравнений, показал отсутствие достоверно значимых отличий.

Анализ частот ХА у детей-подростков в зависимости от генотипов *CYP1A2* показал, что в группе европеоидов генотип **1A*1A* связан с высокой частотой хромосомных повреждений. Так, доля aberrантных метафаз при генотипе **1A*1A* составила $7,73 \pm 0,80\%$ по сравнению с генотипом **1A*1F* - $4,23 \pm 0,45\%$ ($p_{\text{cor}}=0,004$). Для шорцев и метисов по данному полиморфному локусу достоверно значимых отличий в частоте ХА выявлено не было.

Анализ частот ХА в зависимости от генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* в общей группе детей-подростков не выявил достоверно значимых отличий. Однако, при проведении данного анализа с учетом этнического фактора, показано, что в группах шорцев и европеоидов делеционные генотипы генов *GSTM1* и *GSTT1* связаны с повышенным уровнем отдельных типов ХА в лимфоцитах периферической крови. Так, частота множественных хромосомных повреждений у шорцев при генотипе *GSTT1 0/0*, а у европеоидов при генотипе *GSTM1 0/0* составили $0,23 \pm 0,08$ и $0,41 \pm 0,15\%$, соответственно, по сравнению с соответствующими *GST* «+» генотипами - $0,09 \pm 0,02$ ($p=0,04$) и $0,06 \pm 0,03\%$ ($p=0,004$). У метисов подобной взаимосвязи не выявлено.

Анализ частот ХА в соответствии с полиморфным локусом *GSTP1* в общей группе детей-подростков не выявил никаких взаимосвязей. Однако, при проведении данного анализа с учетом этнического фактора, показано, что в группе метисов высокая частота встречаемости дицентрических хромосом взаимосвязана с генотипом *GSTP1 Val/Val* ($0,50 \pm 0,20$, $p_{\text{cor}}=0,0001$), по сравнению с *Ala/Ala* ($0,02 \pm 0,02$) и *Ala/Val* (0,00). В то же время малый объем выборки и низкая частота встречаемости дицентриков у доноров, дифференцированных в зависимости от генотипов *GSTP1*, заставляет с осторожностью относиться к полученным результатам. У шорцев и европеоидов по данному полиморфному локусу никаких взаимосвязей не выявлено.

Проведенный анализ взаимосвязей генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с частотами хромосомных повреждений в трех этнических группах Кемеровской области позволил выделить так называемые протективные и предрасполагающие генотипы (табл. 5).

Таблица 5

Генотипы I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков

	<i>CYP1A2 C163A</i>	<i>GSTP1 C341T</i>	<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>
«Протективное» сочетание - устойчивый генотип				
Шорцы				+/+
Европеоиды	<i>*1A*1F, *1F*1F</i>		+/+	
Метисы		<i>Ala/Ala, Ala/Val</i>		
«Предрасполагающее» сочетание чувствительный генотип				
Шорцы				0/0
Европеоиды	<i>*1A*1A</i>		0/0	
Метисы		<i>Val/Val</i>		

На следующем этапе исследования был выполнен анализ частоты ХА в зависимости от парных комбинаций генотипов. Анализ ХА в изученных группах при сочетании генотипов ферментов I фазы биотрансформации ксенобиотиков показал особенности взаимосвязей тех или иных комбинаций с высокими частотами основных типов ХА. Так, у шорцев такими сочетаниями оказались: а) *CYP1A1 T3801C *1A*1A/CYP1A1 A2455G *1A*1A; T3801C 1A*1A(*1A*2A) /A2455G *1A*2C*, при которых доля aberrантных метафаз составила от $5,67 \pm 0,42$ до $6,10 \pm 0,69$, по сравнению с сочетанием *T3801C *1A*2A/A2455G *1A*1A* - $4,24 \pm 0,33$ ($p < 0,03$); б) *CYP1A1 T3801C *1A*1A/CYP1A2 *1A*1F*, при котором aberrации

хромосомного типа составили $2,09 \pm 0,37$, по сравнению с *CYP1A1 T3801C 1A*2A/CYP1A2 *1F*1F* $-1,17 \pm 0,17$ ($p=0,04$).

Для выборки метисов такими сочетаниями оказались: а) *CYP1A1 T3801C 1A*1A/CYP1A1 A2455G *1A*2C*, при которых доля aberrантных метафаз и aberrаций хроматидного типа составила $6,17 \pm 0,77$ и $5,33 \pm 0,82$, соответственно, по сравнению с сочетанием *CYP1A1 T3801C 1A*2A/CYP1A1 A2455G *1A*1A* - $4,48 \pm 0,35$ ($p=0,04$) и $2,96 \pm 0,25$ ($p=0,02$). Высокая частота aberrаций хроматидного типа наблюдалась также при сочетании генотипов *CYP1A1 T3801C *1A*2A/CYP1A1 A2455G *1A*2C* ($4,77 \pm 0,75$), по сравнению с комбинацией *CYP1A1 T3801C 1A*2A/CYP1A1 A2455G *1A*1A* ($p=0,04$); б) *CYP1A1 A2455G *1A*2C/CYP1A2 *1A*1F*, при котором частота aberrаций хроматидного типа составила $5,01 \pm 0,65$, по сравнению с *CYP1A1 A2455G *1A*1A/CYP1A2 *1F*1F* - $3,08 \pm 0,38$ ($p=0,03$).

У европеоидов такими сочетаниями оказались: *CYP1A1 T3801C *1A*2A/CYP1A1 A2455G *1A*2C*, при которых aberrации хроматидного типа встречались с частотой $4,33 \pm 0,75$, по сравнению с сочетанием *CYP1A1 T3801C *1A*1A/CYP1A1 A2455G *1A*1A* - $2,26 \pm 0,40$ ($p=0,04$).

Анализ частоты ХА при сочетании генотипов ферментов II фазы биотрансформации ксенобиотиков в изученных группах выявил комбинации, взаимосвязанные с высоким уровнем повреждения хромосом:

У шорцев - *GSTP1 Ala/Ala/GSTM1 0/0* взаимосвязаны с высоким уровнем aberrаций хромосомного типа ($2,65 \pm 0,58$), по сравнению с *GSTP1 Ala/Ala / GSTM1«+»* - $1,35 \pm 0,15$ ($p=0,02$) и *GSTP1 Ala/Val/GSTM1«+»* - $1,41 \pm 0,18$ ($p=0,04$); *GSTM1 0/0/GSTT1 «+»*, при котором парные фрагменты встречались с частотой $2,04 \pm 0,58$, по сравнению с *GSTM1«+»/GSTT1«+»* - $1,11 \pm 0,09$ ($p_{\text{cor}}=0,04$).

У европеоидов - *GSTM1 0/0/GSTT1 «+»*, при котором множественные ХА встречались с частотой $0,41 \pm 0,15$ по сравнению с *GSTM1«+»/GSTT1«+»* - $0,06 \pm 0,03$ ($p_{\text{cor}}=0,01$).

У метисов - *GSTM1«+» (GSTT1«+»)/GSTP1 Val/Val*, при которых дицентрики встречались с частотой $0,51 \pm 0,20$, по сравнению с сочетанием с *GSTP1 Ala/Ala* - $0,02 \pm 0,02$ ($p_{\text{cor}}=0,002$).

Анализ ХА при сочетании генотипов ферментов I и II фазы биотрансформации

ксенобиотиков выявил высокую частоту основных типов ХА у шорцев и европеоидов при сочетании *CYP1A1 T3801C* и *A2455G* с *GSTT1 0/0* и *GSTM1 0/0*.

Анализ ХА при сочетании генотипов *CYP1A2* с *GSTM1* и *GSTT1* показал, что у европеоидов при наличии хотя бы одного аллеля **1F* гена *CYP1A2* основные типы хромосомных повреждений встречались с достоверно низкой частотой, по сравнению с сочетанием генотипов *CYP1A2 *1A*1A/GSTM1 0/0* ($p=0,01$) и *CYP1A2 *1A*1A/GSTT1 «+»* ($p=0,01$). Так, доля aberrантных метафаз при таких сочетаниях составила $8,33 \pm 0,73$ и $7,72 \pm 0,79$, соответственно.

У шорцев при сочетании генотипов *CYP1A2* и *GSTT1* выявлена высокая частота встречаемости кольцевых хромосом при комбинации *CYP1A2 *1A*1F / GSTT1 «0/0»* ($0,32 \pm 0,15$), по сравнению с *CYP1A2 *1F*1F / GSTT1 «+»* - $0,05 \pm 0,02$ ($p_{\text{cor}}=0,05$).

При комбинации генотипов *CYP1A1 T3801C*, *A2455G* и *CYP1A2* с *GSTP1* выявлены следующие сочетания, взаимосвязанные с высоким уровнем ХА:

- у европеоидов - *CYP1A1 T3801C *1A*1A/GSTP1 Ala/Ala*, при котором aberrации хромосомного типа встречались с частотой $1,99 \pm 0,26$, по сравнению с сочетанием *CYP1A1 T3801C *1A*2A/GSTP1 Ala/Ala* - $1,25 \pm 0,21$ ($p=0,04$); высокая частота доли aberrантных метафаз и aberrаций хроматидного типа наблюдалась при сочетании *CYP1A2 *1A*1A/GSTP1 Ala/Val* ($7,72 \pm 0,79$ и $6,91 \pm 0,94$), по сравнению с сочетаниями с генотипом *CYP1A2*, содержащим аллель **1F*.

- у шорцев - *CYP1A1 A2455G *1A*2C/GSTP1 Ala/Val*, при котором доля aberrантных метафаз составила $5,46 \pm 0,34$, по сравнению с *CYP1A1 A2455G *1A*1A/GSTP1 Val/Val* - $3,67 \pm 0,44$ ($p=0,04$); высокая частота встречаемости кольцевых хромосом наблюдалась при комбинации генотипов *CYP1A1 A2455G *1A*2C/GSTP1 Val/Val* - $0,37 \pm 0,23$, по сравнению с *CYP1A1 A2455G *1A*1A/GSTP1 Ala/Ala* - $0,06 \pm 0,04$ ($p=0,03$).

Таким образом, анализ частоты ХА при различных сочетаниях генотипов генов I и II фазы ферментов биотрансформации ксенобиотиков в трех этнических группах Кемеровской области обнаружил особенности в проявлении предрасполагающей значимости тех или иных сочетаний генотипов.

Межэтническое сравнение частот ХА при одних и тех же сочетаниях генотипов генов ФБК I и II фазы обнаружило существенные различия (рис. 1-3). При сочетаниях: *CYP1A2 *1A*1F/GSTM1 «+»*; *CYP1A1 T3801C *1A*1A/CYP1A2*

**1A*1F* доля aberrантных метафаз у европеоидов была достоверно ниже, чем у метисов (рис. 1). При сравнении групп вводилась поправка на множественность сравнений (во всех случаях $p_{\text{cor}} < 0,05$).

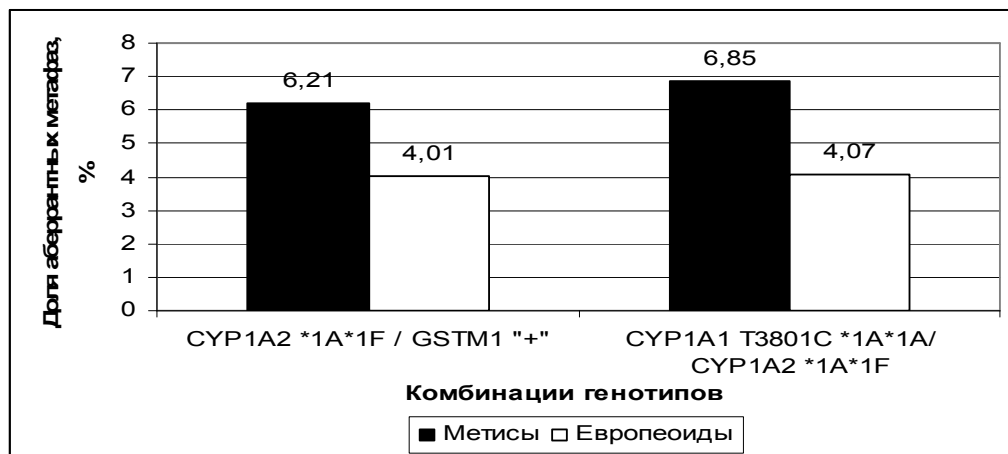


Рисунок 1. Сочетания генотипов с достоверно значимыми межэтническими различиями по доле aberrантных метафаз.

Аберрации хромосомного типа у шорцев с комбинациями: *CYP1A1 A2455G *1A*1A/GSTT1* «+»; *CYP1A1 T3801C *1A*2A/GSTM1* «+»; *CYP1A1 T3801C *1A*2A/GSTT1* «+»; *GSTM1* «+»/*GSTT1* «+»; *GSTP1 Val/Val/GSTT1* «+» встречались с достоверно низкой частотой, чем у метисов (рис. 2).

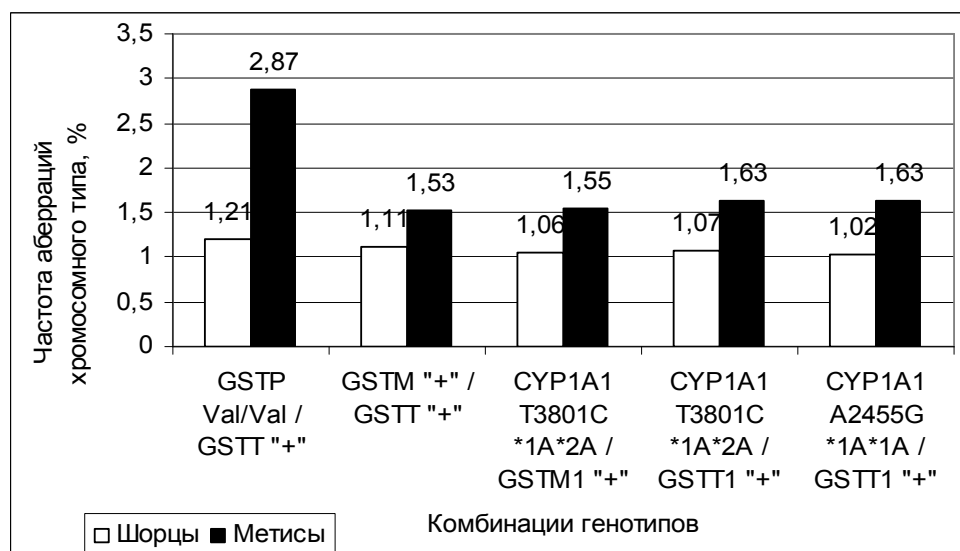


Рисунок 2. Сочетания генотипов с достоверно значимыми межэтническими различиями по частоте aberrаций хромосомного типа.

Аберрации хроматидного типа у европеоидов с генотипами *CYP1A1 T3801C *1A*1A/GSTM1 «+»*; *CYP1A1 T3801C *1A*1A/CYP1A2 *1A*1F*; *CYP1A2 *1A*1F/GSTM1 «+»* встречались с достоверно низкой частотой по сравнению с метисами и шорцами. Однако при сочетании *CYP1A2 *1A*1A/GSTT1 «+»* частота аберраций хроматидного типа у европеоидов оказалась выше, чем у шорцев (рис. 3).

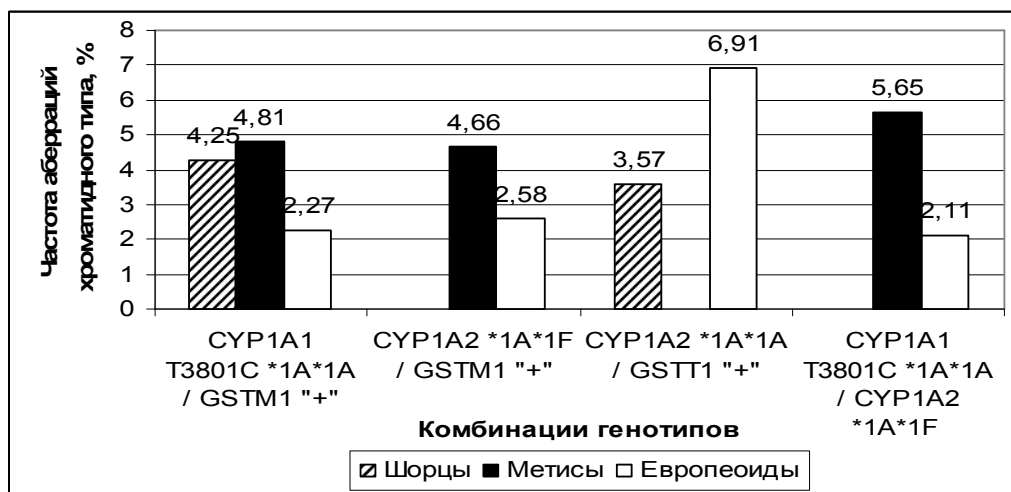


Рисунок 3. Сочетания генотипов с достоверно значимыми межэтническими различиями по частоте аберраций хроматидного типа.

Проведенный анализ взаимосвязей полиморфизмов генов I и II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков с цитогенетическими нарушениями подтвердил литературные данные о существовании так называемых «защитных» и «предрасполагающих» генотипов [Сидорова, 2004, 2005; Григорьева, 2007] и показал, что в группе шорцев, европеоидов и метисов адаптивную значимость проявили разные «протективные» генотипы и их комбинации.

Анализ сочетаний аллельных вариантов генов разных фаз детоксикации в этнических группах представляется важным при биомониторинговых исследованиях, направленных на оценку риска воздействия ксенобиотиков с учетом этнического фактора. Дальнейшее проведение исследований в обсуждаемом направлении поможет более полно понять причины возникновения экологически обусловленных заболеваний у индивидуумов определенной популяции и подобрать методы профилактики, позволяющие их предотвратить.

ВЫВОДЫ

1. Установлен высокий уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови воспитанников школы-интерната г. Таштагола Кемеровской области, по сравнению с региональным фоновым уровнем мутаций хромосом. Модифицирующего влияния этнического фактора на реализацию генотоксических эффектов воздействия факторов окружающей среды не выявлено.

2. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у шорцев, европеоидов и метисов г. Таштагола Кемеровской области. Этноспецифические особенности распределения частот выявлены только по локусу *GSTM1*, по которому обнаружено статистически значимое уменьшение частоты делеционного генотипа в выборках шорцев и метисов, по сравнению европеоидами.

3. Показаны этноспецифические взаимосвязи «предрасполагающих» генотипов с высокими уровнями отдельных типов хромосомных aberrаций: у шорцев - *GSTT1* 0/0; у европеоидов - *GSTM1* 0/0, *CYP1A2* *1A*1A; у метисов - генотип *Val/Val* гена *GSTP1*.

4. Выявлены межэтнические различия комбинаций генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, взаимосвязанных с высоким уровнем хромосомных нарушений у воспитанников школы-интерната г. Таштагола Кемеровской области.

Список публикаций по теме диссертации

1. Ахматьянова В.Р., Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Дружинин В.Г., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушкова О.А., Ульянова М.В., Хрипко Ю.И, Филиппенко М.Л. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1* и *GSTT1*) у коренного и пришлого населения Кемеровской области // Генетика. – 2008. – Т. 44. - № 4. – С. 539-542.

2. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А., Волков А.Н., Минина В.И., Ларионов А.В., Макеева Е.А. Чувствительность генома и особенность проявления генотоксических эффектов у детей - подростков, подвергающихся воздействию радона в учебных и жилых помещениях школы-интерната // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49. – № 5. – С. 568-573.

3. Минина В.И., Дружинин В.Г., Глушков А.Н., Головина Т.А., Апалько С.В.,

Волков А.Н., Ахматьянова В.Р., Лунина А.А., Ларионов А.В. Генотоксические эффекты комплексного воздействия радона и тяжелых металлов в зависимости от полиморфизма генов ферментов монооксигеназной системы // Экологическая генетика. - 2009. - Т. 7. - №3. – С. 53-60.

4. Дружинин В.Г., Минина В.И., Волков А.Н., Головина Т.А., Ахматьянова В.Р., Осипова Н.Н. Факторы модификации фонового уровня хромосомных aberrаций в малых этнических группах // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков (часть 1) «Медицинская генетика». – Москва - 2005. – С. 180.

5. Остапцева А.В., Ахматьянова В.Р., Минина В.И., Глушков А.Н. Полиморфизм гена CYP1A2 и функциональная активность рибосомных генов у телеутов Кемеровской области // Материалы Международной научной школы-конференции студентов и молодых ученых «Экология Южной Сибири и сопредельных территорий». – Абакан: Изд-во Хакасского госуниверситета им. Н.Ф. Катанова, 2005. – С. 136.

6. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А., Макеева Е.А. Фоновый уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека с учетом этнического фактора // Материалы докладов IX Всероссийского популяционного семинара «Особь и популяция - стратегии жизни». - Уфа. – 2006. – С. 474-479.

7. Дружинин В.Г., Шабалдин А.В., Мальцев А.В., Головина Т.А., Ахматьянова В.Р. Уровень мутаций хромосом в лимфоцитах периферической крови детей-подростков из Горной Шории с учетом экологического и этнического факторов // Медицина в Кузбассе. – 2007. - № 2. – С. 24-28.

8. Ахматьянова В.Р., Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Глушкова О.А., Макаренченко О.С., Минина В.И., Савченко Я.А. Оценка полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* у шорцев и русских Кемеровской области / Материалы II (XXXIV) Международной научно-практической конференции / КемГУ – Кемерово: ООО «ИНТ», 2007. - Вып. 8. – Т. 1. – С. 311-312.

9. Остапцева А.В., Ахматьянова В.Р., Шабалдин А.В., Дружинин В.Г., Глушков А.Н., Минина В.И. Полиморфизм *GSTM1* у телеутов и шорцев Кемеровской области // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции «Состояние окружающей среды и здоровье населения». - Курган. - 2007. – С. 41-42.

10. Ахматьянова В.Р., Савченко Я.А., Ковальская Т.Н., Ярунова Е.Н. Структурно-функциональные особенности генетического аппарата коренных жителей Сибири – шорцев // Материалы X Международной научной школы-конференции студентов и молодых ученых «Экология Южной Сибири и

сопредельных территорий». – Абакан: Изд-во Хакасского госуниверситета им. Н.Ф. Катанова, 2006. - Вып. 10. - Т. 2. – С. 104-105.

11. Дружинин В.Г., Мальцев А.В., Головина Т.А., Ахматьянова В.Р. Фоновый уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови с учетом фактора малой этнической группы / Материалы II межрегиональной научно-практической конференции «Этносы развивающейся России: проблемы и перспективы». – Абакан - 2007. – С. 180-183.

12. Druzhinin V.G., Golovina T.A., Ahmatianova V.R., Afanasiev B.B. Background Level of Chromosomal Aberrations in Pheripheral Blood Lymphocytes of the Person in a Small Ethnic Group / 5th International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations, May 20-24, 2007 - Tekirova, Antalya, TURKEY. - P. 45-46.

13. Ахматьянова В.Р., Остапцева А.В., Глушков А.Н., Дружинин В.Г., Минина В.И., Савченко Я.А., Шабалдин А.В. Гены детоксикации ксенобиотиков у шорцев Кемеровской области / Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2008. – Ч. 1. – С. 147-150.

14. Дружинин В.Г., Алукер Н.Л., Ахматьянова В.Р. Волков А.Н., Глушков А.Н. и др. Индивидуальная чувствительность генома и особенности проявления генотоксических эффектов у людей, длительно подвергающихся воздействию повышенных концентраций радона. Изучение возможных механизмов модификации эффектов / Тезисы докладов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2008 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы», С. 124-126.

15. Druzhinin V.G., Golovina T.A., Ahmatianova V.R., Minina V.I., Volkov A.N., Larionov A.V., Makeeva E.V. Genome sensitivity and genotoxic effects features in children-teenagers affected by radon radiation in living and educational environment / 6th Conference of the Pan African Environmental Mutagen Society (PAEMS 2008). November 2-5 2008, Cape Town, South Africa. – P. 81.

16. Лунина А.А., Минина В.И., Дружинин В.Г., Головина Т.А., Ахматьянова В.Р. Индивидуальная генотоксическая чувствительность и полиморфизм генов глутатионсульфотрансфераз у детей-подростков, подвергающихся воздействию радона / Материалы Международной конференции «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение окружающей среды». Сыктывкар. – Коми Научный центр УрО РАН. – 2009. – С. 75 – 77.