

П.Н.Донов, Е.А.Блинова, А.В.Аклеев

Челябинский государственный университет, Россия  
(E-mail: burmal@csu.ru)

## Полиморфизм генов CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1 у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

В статье отмечено, что полиморфные варианты генов, связанных с детоксикацией и поддержанием редокс-баланса организма, могут быть ассоциированы с индукцией активных радикалов и оксидативным стрессом, возникающим в ответ на облучение. Представлен анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1 в группе лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Также приведен анализ частоты встречаемости этих генотипов в группах по полу и этнической принадлежности.

*Ключевые слова:* ионизирующее излучение, свободные радикалы, оксидативная защита, ДНК, радикалы, ферменты, мембраны, перекисное окисление липидов, витамины, цитохромы P450, радионуклеотиды, этнический состав.

### Введение

Немаловажную роль в реализации последствий действия ионизирующего излучения на организм играют механизмы оксидативной защиты. Одним из эффектов воздействия ионизирующего излучения является возникновение свободных радикалов [1, 2], которые могут являться индукторами оксидативного стресса. Индукция оксидативного стресса в клетке посредством взаимодействия многих путей и компонентов может изменять палитру экспрессии генов и определять дальнейшую судьбу клетки [3]. Избыток радикалов может приводить к одиночным и множественным оксидативным повреждениям ДНК, таким как повреждения отдельных оснований, одно- и двунитевые разрывы ДНК. Эти повреждения в случае неэффективной репарации могут привести к гибели клетки или стать причиной мутаций, генетической нестабильности, малигнизации клетки [4]. Кроме повреждения ДНК, радикалы способны ингибировать ферменты, окислять липиды мембран (запуская перекисное окисление липидов)[5], тем самым нарушая функциональную активность клеток [6].

Поддержание баланса между процессами образования и утилизации активных радикалов — редокс-баланс — важный аспект жизни клетки и организма в целом. Клетки поддерживают редокс-баланс при помощи различных агентов, утилизирующих свободные радикалы, таких как глутатион, витамины С и Е, ферменты-антиоксиданты каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза [7]. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих факторы, участвующие в поддержании редокс-баланса, могут влиять как на степень экспрессии генов, так и на функциональную способность соответствующих ферментов.

Фермент каталаза (CAT) выполняет функцию защиты клеточных компонентов от перекиси водорода, разлагая ее с образованием водорода и воды. Полиморфизм rs7943316 гена CAT выражается в замене -21A/T в промоторе гена, предположительно влияет на экспрессию данного гена.

Митохондриальная супероксиддисмутаза (SOD2) — фермент, дисмутирующий супероксиданион в форму пероксида водорода, который впоследствии элиминируется ферментом CAT. Полиморфный вариант T201C (rs4880) гена SOD2 выражается в аминокислотной замене, которая нарушает альфа-спираль белка SOD2; мутантный белок имеет сниженную на 30–40 % активность, увеличивая подверженность клетки оксидативному стрессу [8].

SOD3 — внеклеточная супероксиддисмутаза, оказывает защитное действие относительно окислительного повреждения ДНК и канцерогенеза у млекопитающих [9]. Полиморфизм C896G(rs1799895) связан с повышенным уровнем SOD3 в плазме крови [10].

CYP1A1 кодирует один из белков семейства цитохромов P450. Он относится к монооксигеназам, метаболизирует ксенобиотики, такие как полициклические ароматические углеводороды, содержащиеся в табачном дыме. Образующиеся промежуточные окисленные метаболиты способны реагировать с белками и нуклеиновыми кислотами [11], что может стать началом злокачественного процесса в клетке. Полиморфизм rs1048943 гена CYP1A1 приводит к аминокислотной замене Le462Val в ката-

литическом центре фермента [12] и к продукции энзима с повышенной активностью [13]. Показано, что присутствие в геноме высокоактивного аллеля гена CYP1A1 приводит к значимому увеличению частоты клеток с хромосомными aberrациями [14].

Большое число исследований говорит об ассоциации возникновения онкологических заболеваний с нарушениями функционирования глутатион S-трансфераз — ферментов-антиоксидантов, использующих глутатион в реакциях трансформации широкого спектра метаболитов и продуктов оксидативного стресса [15, 16]. Аминокислотная замена Ile105Val гена GSTP1 выражается в пониженной активности фермента [17].

Оксид азота (NO) — свободный радикал, выступающий в роли медиатора в таких процессах, как нейротрансмиссия, регуляция давления крови, антимикробная и противоопухолевая активность [1]. В организме синтезируется из L-аргинина ферментами NO-синтазами: в нейрональных клетках — NOS1, в клетках-макрофагах — NOS2, в эндотелиальных клетках — NOS3 (eNOS). При взаимодействии с радикалами кислорода в условиях оксидативного стресса NO может быть источником образования пероксинитрита. Известно, что минорный аллель гена NOS3 по полиморфизму rs1799983, выраженный в аминокислотной замене Asp298Glu, ассоциирован с различными расстройствами сердечно-сосудистой системы [18–20].

Таким образом, учитывая важную роль генов детоксикации ксенобиотиков и генов, вовлеченных в ответ на оксидативный стресс, в развитии радиационно-индуцированных эффектов актуальным является изучение распределения частот их аллелей по полиморфным локусам.

#### Материалы и методы

Общая обследуемая группа состояла из 172 человек, куда вошли люди, подвергшиеся хроническому радиационному воздействию в 1950–1960 гг. в результате загрязнения радиоактивными отходами ПО «Маяк» бассейна реки Течи [21]. Население прибрежных сел подверглось комбинированному внешнему (преимущественно  $\gamma$ -) и внутреннему  $\gamma$ - и  $\beta$ -радиационному воздействию с низкой ЛПЭ. Основными источниками внешнего  $\gamma$ -облучения являлись: вода, донные отложения и пойменные почвы, а также участки территории населенных пунктов, загрязненные в результате хозяйственной деятельности (поливные огороды, механический перенос радиоактивности). Внутреннее облучение было обусловлено радионуклидами, поступавшими в организм с речной водой и продуктами питания местного производства (молоко, рыба, овощи с поливных огородов). Наиболее высокие уровни суммарной  $\beta$ -активности были обнаружены в рыбе и мясе водоплавающей птицы. Менее загрязненными смесью радионуклидов были молоко и овощи [22].

Основным дозообразующим радионуклидом являлся  $^{90}\text{Sr}$ , который, будучи аналогом кальция, накапливался и долгое время удерживался в костной ткани. Кроме того, значимый вклад в формирование дозы внесли  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{89}\text{Sr}$ , но, благодаря короткому периоду полураспада  $^{89}\text{Sr}$  и быстрому выведению из организма  $^{137}\text{Cs}$ , облучение за счет этих радионуклидов реализовывалось только в первые 5 лет после их поступления [23]. Все обследованные имели индивидуальную реконструированную дозу на красный костный мозг, средняя доза для общей группы составила  $1,08 \pm 0,06$  Гр (от 0,0005 до 4,69 Гр). Характеристика группы по половому и этническому составу представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

#### Половой и этнический состав обследуемой группы

Полиморфизм	N, чел.	м	%	ж	%	с	%	т	%
CAT A-21T rs7943316	82	25	30	57	70	34	41	48	59
CYP1A1 Ile462Val A4889G rs1048943	172	54	31	118	69	66	38	106	62
GSTP1 Ile105Val A562G rs1695	154	51	33	103	67	59	38	95	62
NOS3 Asp298Glu T894G rs1799983	152	52	34	100	66	56	37	96	63
SOD2 Val16Ala T201C rs4880	73	21	29	52	71	30	41	43	59
SOD3 Arg231Gly C896G rs1799895	170	55	32	115	68	65	38	105	62

Примечание. «N, чел.» — количество человек, генотипированных по данному полиморфизму в общей группе; «м» — количество мужчин, «ж» — женщин, «с» — представителей славянской, «т» — тюркской этнической принадлежности в группе генотипированных по каждому из полиморфизмов.

Геномная ДНК была выделена из замороженной цельной венозной крови, хранящейся в банке тканей ФГБУН УНПЦРМ. Часть образцов была выделена с помощью набора реагентов iPrep Pure Linkg DNAB llood Kit на приборе Applied Biosystems Library Builder, а часть — методом фенол-хлороформной экстракции согласно описанной ниже методике. После размораживания 700 мкл крови переносили в пробирку эппендорф и добавляли 700 мкл 1xSSC. Центрифугировали при 12000 об./мин 2 минуты. К осадку добавляли 1400 мкл 1xSSC, перемешивали и вновь центрифугировали при 12000 об./мин 2 минуты. К осадку добавляли 270 мкл ацетатного буфера, 30 мкл 10 % SDS, инкубировали при 37 °С 1 час. Затем проводилась очистка фенол-хлороформной смесью (50/50). После центрифугирования (12000 об./мин 10 минут) надосадочную жидкость переносили в чистую пробирку и осаждали ДНК 1000 мкл спирта (100 %). После кратковременного центрифугирования проводили отмывку 70 %-ным спиртом. Получившийся осадок ДНК высушивали и растворяли в 100 мкл деионизированной воды.

Генотипирование проводилось методом аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени» с использованием наборов фирмы «Ген-Эксперт» (Москва, РФ) на амплификаторе «AppliedBiosystems StepOne™ Plus» (LifeTechnologies™, США). Анализ данных генотипирования проводился с использованием программ StepOne™ Softwarev2.1, TaqMan® GenotyperSoftwarev1.3. Для сравнения полученных в эксперименте частот аллелей с частотами европейской и азиатской популяций использовались данные интернет-ресурсов HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), 1000 GenomesProject (<http://www.1000genomes.org/>), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Проверка соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга осуществлялась путём сравнения ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов с использованием критерия  $\chi^2$ . Анализ ассоциации генотипов с этнической принадлежностью (ЭП) и полом проводился с использованием коэффициента  $\chi^2$  по Пирсону, статистический анализ — с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2010), STATISTICA v10 (StatSoft, Inc., 2011).

#### Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования образцов ДНК исследуемой группы людей представлены в таблице 2. Проверка соответствия распределения аллельных вариантов закону Харди-Вайнберга не выявила статистически значимых отклонений, что может свидетельствовать об отсутствии факторов, способствующих отбору по данным полиморфным аллелям.

Таблица 2

#### Результаты генотипирования

Полиморфизм	N, чел	Частота генотипа						Частота аллеля				$\chi^2$	p
		AA	AB	BB	A	B	A	B	A	B			
CAT rs7943316	82	AA	12	AT	45	TT	25	A	0,42	T	0,58	1,3	0,522
CYP1A1rs1048943	172	AA	151	AG	19	GG	2	A	0,93	G	0,07	2,137	0,344
GSTP1 rs1695	154	AA	79	AG	57	GG	18	A	0,70	G	0,30	2,315	0,314
NOS3 rs1799983	152	TT	105	TG	43	GG	4	T	0,83	G	0,17	0,036	0,982
SOD2 rs4880	73	TT	24	TC	33	CC	16	T	0,55	C	0,45	0,539	0,764
SOD3 rs1799895	170	CC	170	CG	0	GG	0	C	1,00	G	0,00	0	1

*Примечание.* Частоты генотипов AA, AB, BB — доминантной гомозиготы, гетерозиготы, рецессивной гомозиготы соответственно (количество человек), частоты аллеля указаны в долях, p — уровень статистической значимости отличия наблюдаемых частот от ожидаемых по закону Харди-Вайнберга.

В таблице 3 представлены результаты сопоставления полученных аллельных частот с частотами в европейской и азиатской популяции.

Из данных таблицы 3 видно, что в большинстве случаев частоты аллелей в обследованной группе соответствуют «европейским» частотам. Для полиморфизма NOS3 частота минорного аллеля значительно понижена (0,17 в исследованной группе против 0,68 и 0,88 в европейской и азиатской популяциях соответственно).

Также нами был проведен анализ ассоциации генотипов по изучаемым полиморфным локусам с полом и национальностью обследованных людей, который показал достоверное различие в распределении генотипов по локусу CYP1A1 rs1048943 между славянами и тюркитами: для славян частоты

гомозигот по мажорному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю были соответственно: 95,4 %, 4,6 %, 0 %, а для тюркитов: 83 %, 15,1 %, 1,9 %. Данные результаты согласуются с результатами исследования [11], в котором также наблюдалось увеличение носительства минорного аллеля среди тюркитов (башкир).

Т а б л и ц а 3

## Сравнение полученных частот аллелей с мировыми популяциями

Полиморфизм	Полученные данные				Данные: HarMap, 1000 Genomes							
					Европейцы				Азиаты			
	Частота аллеля											
А		В		А		В		А		В		
1) CATrs7943316	A	0,42	T	0,58	A	0,34	T	0,66	A	0,72	T	0,28
2)CYP1A1rs1048943	A	0,93	G	0,07	A	0,97	G	0,03	A	0,74	G	0,26
3) GSTP1rs1695	A	0,70	G	0,30	A	0,68	G	0,32	A	0,83	G	0,17
<b>4) NOS3rs1799983</b>	T	0,83	G	<b>0,17</b>	T	0,32	G	<b>0,68</b>	T	0,12	G	<b>0,88</b>
5) SOD2rs4880	T	0,55	C	0,45	T	0,55	C	0,45	T	0,88	C	0,12
6)SOD3rs1799895	C	1,00	G	0,00	C	1,00	G	0,00	C	0,98	G	0,02

Примечание. А, В — частоты мажорного и минорного аллелей соответственно.

Т а б л и ц а 4

## Анализ ассоциации генотипов с ЭП и полом

Полиморфизм	N	Различия, $\chi^2$ (p)	
		по национальности	по полу
CAT rs7943316	82	1,829 (0,609)	1,610 (0,657)
CYP1A1 rs1048943	172	<b>9,515 (0,023)</b>	0,492 (0,921)
GSTP1 rs1695	154	1,949 (0,583)	1,802 (0,615)
NOS3 rs1799983	152	4,326 (0,228)	3,807 (0,283)
SOD2 rs4880	73	0,603 (0,896)	1,737 (0,629)
SOD3 rs1799895	170	3,714 (0,156)	1,501 (0,472)

Примечание. N — количество человек в группе, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

## Заключение

В результате проведенного исследования нами были получены частотные распределения для генотипов и аллелей по полиморфным локусам CAT A-21T rs7943316, CYP1A1 Ile462ValA4889 Grs1048943, GSTP1 Ile105ValA562Grs1695, NOS3 Asp298GluT894Grs1799983, SOD2 T201CVal16 Alars4880, SOD3 C896G Arg231Gly rs1799895 в изучаемой группе. Не было выявлено отклонений наблюдаемых частот генотипов от равновесного распределения Харди-Вайнберга, что свидетельствует об отсутствии факторов отбора. Была выявлена ассоциация аллеля CYP1A1462Val с принадлежностью к этнической группе тюркитов.

## Список литературы

- 1 Владимирова Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13–19.
- 2 Стюарт Ф.А. и др. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты / Ред. А.В.Аклеев, М.Ф.Киселев; Перев. Е.М.Жидкова и Н.С.Котова. — Челябинск: Книга, 2012. — С. 248–249. (Тр. МКРЗ; публ. 118). — 384 с.
- 3 Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Hocevar B.A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis // Toxicol. Pathol. — 2010. — Vol. 38, No. 1. — P. 96–109.
- 4 Kryston T.B., Georgiev A.B., Pissis P., Georgakilas A.G. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis // Mutat. Res. — 2011. — Vol. 711, No. 1–2. — P. 193–201.
- 5 Avery S.V. Molecular targets of oxidative stress // Biochem. J. — 2011. — Vol. 434, No. 2. — P. 201–210.

- 6 *Limón-Pacheco J., Gonsbatt M.E.* The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress // *Mutat. Res.* — 2009. — Vol. 674, No. 1–2. — P. 137–147.
- 7 *Скулачев В.П.* Кислород в живой клетке: добро и зло // *Соросовский образовательный журнал.* — 1996. — № 3. — С. 4–10.
- 8 *Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., Degoul F.* The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2005. — Vol. 15, No. 5. — P. 311–319.
- 9 *Singh B., Bhat H.K.* Superoxide dismutase 3 is induced by antioxidants, inhibits oxidative DNA damage and is associated with inhibition of estrogen-induced breast cancer // *Carcinogenesis.* — 2012. — Vol. 33, No. 12. — P. 2601–2610.
- 10 *Sandstrom J., Nilsson P., Karlsson K., Marklund S.L.* 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 19163–19166.
- 11 *Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З. и др.* Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (CYP1A1) в этнических группах Республики Башкортостан // *Генетика.* — 2008. — Т. 44, № 12. — С. 1677–1683.
- 12 *Hayashi S.-I., Watanabe J., Nakachi K., Kawajiri K.* PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene // *Nucleic Acids Res.* — 1991. — Vol. 19, No. 17. — P. 4797.
- 13 *Crofts F., Taioli E., Trachman J. et al.* Functional significance of different human CYP1A1 genotypes // *Carcinogenesis.* — 1994. — Vol. 15, No. 12. — P. 2961–2963.
- 14 *Дружинин В.Г., Волков А.Н., Головина Т.А., Глушков А.Н., Минина В.И., Ларионов А.В., Мейер А.В., Лунина А.А., Толочко Т.А.* Роль молекулярного полиморфизма генов репарации и биотрансформации в оценке радиочувствительности человека к воздействию излучений радона // *Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Рос. науч. конф. с междунар. участием. СПб., 19–20 мая 2011 г.* — СПб.: Фолиант, 2011. — 312 с.
- 15 *Fryer A.A., Bianco A., Hepple M., Jones P.W., Strange R.C., Spiteri M.A.* Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161, No. 5. — P. 1437–1442.
- 16 *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Mark T.D., Cronin, Milan Mazur, Joshua Telser.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* — 2007. — Vol. 39. — P. 44–84.
- 17 *Aguiar E.S., Giacomazzi J., Schmidt A.V., Bock H., Saraiva-Pereira M.L., Schuler-Faccini L., Duarte Filho D., dos Santos P.A., Giugliani R., Caleffi M., Camey S.A., Ashton-Prolla P.* GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening // *Rev. Bras. Epidemiol.* — 2012. — Vol. 15, No. 2. — P. 246–255.
- 18 *Berger K., Stogbauer F., Stoll M., Wellmann J., Hüge A., Cheng S., Kessler C., John U., Assmann G., Ringelstein E.B., Funke H.* The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of ischemic stroke in two large independent case-control studies // *Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 121. — P. 169–178.
- 19 *Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D.* Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1359–1365.
- 20 *Jachymova M., Horky K., Bultas J., Kozich V., Jindra A., Peleska J., Martasek P.* Association of the glu298-to-asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 284. — P. 426–430.
- 21 *Аклеев А.В.* Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / *Аклеев А.В., Киселев М.Ф.* — М.: Медбиоэкстрем, 2000. — 532 с.
- 22 *Дегтева М.О., Воробьева М.И., Толстых Е.И., Шагина Н.Б., Кожеуров В.П.* Дозиметрическая система реки Теча: реконструкция доз для оценки риска радиационных последствий // *Вопросы радиационной безопасности.* — 2000. — № 4. — С. 36–46.
- 23 *Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M., Shagina N.B., Shishkina E.A., Krivoschapov V.A., Anspaugh L.R., Napier B.A.* Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: strontium-90 // *Health Physics.* — 2011. — Vol. 101. — P. 28–47.

П.Н.Донов, Е.А.Блинова, А.В.Аклеев

## Созылмалы радиациялық әсерге шалдыққан адамдардың CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1 гендерінің полиморфизмі

Ағзаның детоксикациясы мен редокс-балансының қолдауымен байланысты гендердің полиморфтық нұсқалары сәулеге шалдығу нәтижесінде белсенді радикалдардың индукциясы мен оксидативтік есенгіреумен байланысты болуы мүмкін. Мақалада созылмалы радиациялық әсерге шалдыққан адамдар тобындағы CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1 гендердің полиморфтық локустары бойынша аллелдер мен генотиптердің жиілігін үлестіру талдауы ұсынылды. Сонымен қатар осы генотиптердің жыныс пен этникалық топтарда кездесу жиілігіне талдау жасалған.

P.N.Donov, E.A.Blinova, A.V.Akleyev

## Polymorphism of genes of CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1U of the persons which have undergone chronic radiation influence

Polymorphic variants of genes related to detoxication and maintenance of redox homeostasis of the organism can be associated with the induction of active radicals and oxidative stress in response to radiation exposure. Presented in this article is an analysis of genotype and allele frequency distribution by polymorphic loci in CAT, SOD2, SOD3, NOS, CYP1A1, GSTP1 genes in a group of people chronically exposed to radiation. Also, the article presents the data resulting from an analysis of gender and ethnicity dependences of the genotype frequency in the groups studied.

### References

- 1 Vladimirov Yu.A. *Sorosovsky educational magazine*, 2000, 6(12), p. 13–19.
- 2 Stjuart F.A. et al. *The report of MKRZ on fabric reactions, the early and remote effects in normal fabrics and bodies — threshold doses for fabric reactions in a context of radiation protection*, Chelyabinsk: Book, 2012, p. 248–249.
- 3 Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Hocevar B.A. *Toxicol. Pathol.*, 2010, 38(1), p. 96–109.
- 4 Kryston T.B., Georgiev A.B., Pissis P., Georgakilas A.G. *Mutat. Res.*, 2011, 711(1–2), p. 193–201.
- 5 Avery S.V. *Biochem. J.*, 2011, 434(2), p. 201–210.
- 6 Limón-Pacheco J., Gonsebatt M.E. *Mutat. Res.*, 2009, 674(1–2), p. 137–147.
- 7 Skulachev V.P. *Sorosovsky educational magazine*, 1996, 3, p. 4–10.
- 8 Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., Degoul F. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005, 15(5), p. 311–319.
- 9 Singh B., Bhat H.K. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12), p. 2601–2610.
- 10 Sandstrom J., Nilsson P., Karlsson K., Marklund S.L. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, p. 19163–19166.
- 11 Kochetova O.V., Korytina G.F., Akhmadishina L.Z. et al. *Genetics*, 2008, 44(12), p. 1677–1683.
- 12 Hayashi S.-I., Watanabe J., Nakachi K., Kawajiri K. *Nucleic Acids Res.*, 1991, 19(17), p. 4797.
- 13 Crofts F., Taioli E., Trachman J. et al. *Carcinogenesis*, 1994, 15(12), p. 2961–2963.
- 14 Druzhinin V.G., Volkov A.N., Golovina T.A., Glushkov A.N., Minina V.I., Larionov A.V., Meyer A.V., Lunina A.A., Tolochko T.A. *Actual problems of toxicology and radiobiology: Russian scientific conf. Proc.*, St. Petersburg: Foliant, 2011, 312 p.
- 15 Fryer A.A., Bianco A., Hepple M., Jones P.W., Strange R.C., Spiteri M.A. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161(5), p. 1437–1442.
- 16 Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Mark T.D. Cronin, Milan Mazur, Joshua Telser. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39, p. 44–84.
- 17 Aguiar E.S., Giacomazzi J., Schmidt A.V., Bock H., Saraiva-Pereira M.L., Schuler-Faccini L., Duarte Filho D., dos Santos P.A., Giugliani R., Caleffi M., Camey S.A., Ashton-Prolla P. *Rev. Bras. Epidemiol.*, 2012, 15(2), p. 246–255.
- 18 Berger K., Stogbauer F., Stoll M., Wellmann J., Hüge A., Cheng S., Kessler C., John U., Assmann G., Ringelstein E.B., Funke H. *Hum. Genet.*, 2007, 121, p. 169–178.
- 19 Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. *Circulation*, 2004, 109, p. 1359–1365.
- 20 Jachymova M., Horky K., Bultas J., Kozich V., Jindra A., Peleska J., Martasek P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 284, p. 426–430.
- 21 Akleev A.V. *Medicobiological and ecological consequences of radioactive pollution of the Techa River*, Moscow: Medbioekstrem, 2000, 532 p.
- 22 Degteva M.O., Vorobyova M.I., Tolstykh E.I., Shagina N.B., Kozheurov V.P. *Questions of radiation safety*, 2000, 4, p. 36–46.
- 23 Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M., Shagina N.B., Shishkina E.A., Krivoschchapov V.A., Anspaugh L.R., Napier B.A. *Health Physics*, 2011, 101, p. 28–47.