УДК 575:613.62

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАКОСИЛИКОЗА У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА

Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, Новокузнецк, e-mail: ecologia_nie@mail.ru

Изучено распределение биохимических маркёров генов гаптоглобина *HP,* группоспецифического компонента комплемента *GC,* флуоресцентной эстеразы *EsD,* кислой фосфатазы эритроцитов *AcP* и делеционный полиморфизм («нуль-аллели» генов *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1)* у шахтёров Кузбасса, больных антракосиликозом, и у лиц контрольной группы, не имеющих этой патологии. Показано, что наиболее подвержены заболеванию антракосиликозом обладатели генотипов *HP 1-1, GC 2-2, EsD 1-2, AcP bb, GSTT 1(–)*, а резистентны обладатели генотипов *HP 2-2, GC 1-1. Es D 1-1, AcP aa, AcP bc*. Частота генотипов риска заболевания антракосиликозом у работников старшей возрастной группы ниже, чем у молодых работников. Частота генотипов резистентности к этому заболеванию в большинстве случаев у таких работников выше. Это может указывать на действие естественно-биологического отбора у работников угледобывающих предприятий.

Ключевые слова: ранняя диагностика профессиональных заболеваний, генетические маркёры предрасположенности, антракосиликоз

GENETIC RISK FACTORS FOR ANTHRACOSILICOSIS IN THE WORKERS OF THE COAL-MINING ENTERPRISES OF KUZBASS

Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N.

FSBI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases» SB RAMS, Novokuznetsk, e-mail: ecologia_nie@mail.ru

We have studied the distribution of biochemical markers of the genes of *HP* haptoglobin, group-specific component of *GC* complement, *EsD* fluorescent esterase, acid phosphatase of *AcP* erythrocyte and deletion polymorphism («zero-alleles» of *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1)* genes in Kuzbass miners suffering from antrakosilikosis and in the subjects of the control group without this pathology. It is shown that the owners of *HP 1-1, GC 2-2, EsD 1-2, AcP bb, GSTT 1 (-)* genotypes are the most susceptible to antrakosilikosis, and the owners of *HP 2-2, GC 1-1. Es D 1-1, AcP aa, AcP bc* genotypes are resistant. The genotype frequency of antrakosilikosis risk in the workers of older age group is lower than that of younger workers. The genotype frequency of resistance to this disease in most cases is higher in these workers. It may indicate the action of natural and biological selection in the workers of coal mining enterprises.

Keywords: eearly diagnostics of occupational diseases, genetic markers of predisposition, antrakosilikosis

В последние годы отмечается ухудшение медико-демографической ситуации как в целом по России, так и в промышленных городах Сибири: резкий рост преждевременной смертности трудоспособного населения, увеличение уровня трудопотерь от производственной заболеваемости, ухудшение репродуктивного здоровья населения. Анализ распределения профессиональных заболеваний в Кемеровской области по отраслям промышленности показал, что до 78% лиц с профессиональными заболеваниями приходится на угольную отрасль. Из профессиональных заболеваний шахтёров-угольщиков с большой частотой встречаются заболевания органов дыхания – антракосиликоз и хронический пылевой бронхит, вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость [8].

Наряду с таким способом снижения профессиональной заболеваемости, как исключение неблагоприятного производственного фактора, провоцирующего развитие болезни, важное место занимают разработка методов ранней диагностики начальных стадий профессиональных заболеваний и своевременная профилактика, основанная на изучении наследственной предрасположенности к профессиональным заболеваниям. Это направление является приоритетным в современной медицине труда [6, 7].

Изучение генетических маркеров, наиболее часто встречающихся у больных лиц, дает возможность судить об участии наследственных факторов в развитии того или иного заболевания и выявлять среди населения группы лиц с генотипами повышенного риска и определять меры своевременной профилактики [2].

Цель настоящей работы – изучить связь биохимического и молекулярно-ге-

нетического полиморфизма с предрасположенностью к антракосиликозу (АС) – профессиональному заболеванию органов дыхания у работников угледобывающих шахт Кузбасса.

Материалы и методы исследования

Обследовано 300 работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных АС, в возрасте 40–59 лет и 150 человек – контрольной группы здоровых лиц, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях, но не имеющих профессиональной патологии.

Материалом для исследования служили образцы венозной крови. Сывороточные маркёры гаптоглобин (HP, аллели Hp^1 и Hp^2) и группоспецифический компонент (GC, аллели Gc^1 и Gc^2) определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле, изоферменты флуоресцентной эстеразы (EsD, аллели EsD1, EsD2), кислой фосфатазы (AcP, аллели *AcPa, AcPb, AcPc)* определялись электрофорезом в крахмальном геле [11]. Исследовались также «нуль-аллели» генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков – трансфераз *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1*). Анализ литературы указывает на неодинаковую функциональную активность продуктов разных аллелей указанных генов. Для гаптоглобина это неодинаковое сродство разных генотипов HP к Hb, функции антител продуктов *HP 2-2 и HP 2-1* против некоторых патогенных микроорганизмов, большая их физиологическая устойчивость по сравнению с HP 1-1. Для *EsD* обнаружено, что функциональная активность гена *EsD1* на 60% выше, чем *EsD2*; показана связь *EsD 2-2* с развитием цирроза печени [5], туберкулёза лёгких [1].

Ген *GSTT1* (EC 2.5.1.18) кодирует глутатион-S-трансферазу класса θ, которая локализована в эритроцитах и связана со II-й фазой биотрансформации ксенобиотиков. «Нуль-аллель» или делеция в этом гене в гомозиготном состоянии обуславливает нулевую активность его продукта. Частота «нуль-аллеля» у европеоидов достигает 38%. Полиморфизм *GSTT1* может приводить к индивидуальным различиям в метаболизме некоторых ксенобиотиков [13]. Ген *GSTM1* (EC 2.5.1.18) кодирует фермент глутатион-S-трансферазу класса μ, который метаболизирует ксенобиотики совместно с цитохромами P450. «Нулевой» аллель GSTM1 (–) обусловлен делецией гена *GSTM1*, его частота в некоторых популяциях достигает 45-50%. Отсутствие активности продукта *GSTM1* может быть фактором риска раковых заболеваний, например, рака лёгких, атопической бронхиальной астмы [3].

Выделение ДНК проводилось фенол-хлороформным методом [10]. Полиморфизм «нуль-аллелей» генов *GSTM* и *GSTT1* изучали методом полимеразной цепной реакции [14], статистическая обработка проводилась с помощью стандартных алгоритмов биометрии. Для оценки различий в распределении генотипов больных лиц и контрольной группы рассчитывали значение χ^2 с поправкой на непрерывность и величину относительных шансов OR, которая показывает, во сколько раз чаще болезнь развивается у лиц с наличием данного генотипа по сравнению с теми, у кого он отсутствует [4]. В данной работе мы оценивали частоты генотипов и фенотипов в 3 группах больных лиц в возрасте 40–49 лет, 50–54 года и 55–59 лет. Для кодоминантных генетических систем оценивалось соответствие наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов исходя из правила Харди – Вайнберга. Все вычисления выполнены на ПК Pentium 4 по стандартным программам.

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические полиморфные системы

По большинству изученных биохимических полиморфных систем наблюдалось соответствие наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов исходя из правила Харди-Вайнберга.

Распределение генотипов HP у больных и у здоровых лиц в целом было сходно с данными по русскоязычному населению Сибири [1, 9, 12]. Обнаружены статистически значимые различия частот генотипов между здоровыми и больными лицами по критерию χ^2 и OR. Генотипом риска является *HP 1-1* (табл. 1). У больных лиц с увеличением возраста (и стажа работы) наблюдается снижение частоты генотипов риска *HP 1-1* с 0,3943 (возраст 40–49 лет) до 0,1712 (возраст 50–59 лет). Мы предполагаем, что в данном случае идет довольно поздняя по возрасту элиминация обладателей генотипов риска *HP 1-1*, вероятно, вследствие выбывания с производства по причине болезни и профнепригодности. В контрольной группе таких выраженных различий частоты генотипа *HP 1-1* не наблюдается, хотя в старшей возрастной группе незначительно увеличена частота гетерозиготных генотипов.

По системе GC частоты генотипов и генов в изученной выборке здоровых и больных лиц в целом также сходны с частотами генотипов и генов, характерных для русскоязычного населения Сибири [1, 9, 12]. Обнаружены статистически значимые различия частот генотипов между здоровыми и больными лицами по критерию χ^2 и OR (табл. 2). Генотип *GC 1-1* можно рассматривать как протекторный ($\chi^2 = 17{,}46$; OR = 0,41). Частота этого генотипа градуально увеличивается с возрастом работников. Генотипы *GC 1-2, GC 2-2* можно рассматривать как генотипы предрасположенности к развитию АС, причём с увеличением возраста частота генотипа *GC 2-2* снижается от 0,2113 до 0,0991, что может указывать на то, что наличие этого генотипа, так же, как и генотипа *HP 1-1*, может быть связано с тяжестью заболевания и, как следствие, их быстрым выбыванием с производства.

По системе EsD частоты генотипов и генов сходны с таковыми для русскоязычного населения Сибири, а также РФ [1, 9, 12]. По этой системе также выявлены различия в распределении частот генотипов у больных АС и здоровых лиц (табл. 3). Генотип

EsD 1-1 может рассматриваться как протекторный (χ^2 = 7,12, OR = 0,5), а генотип EsD 1-2 – как генотип риска АС (χ^2 = 5,38, OR = 1,91). Частота генотипа риска *EsD 1-2* снижается, а частота протекторного генотипа *EsD 1-1* увеличивается с возрастом больных лиц, что тоже можно рассматривать как следствие профессионального отбора. В контроле таких градуальных изменений частот генотипов не наблюдается.

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей гаптоглобина HP у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Частота генотипов			N	Частота аллелей		χ^2	F_{IS}
	HP 1-1	Hp 1-2	Hp 2-2		q_1	q_2		
Больные 40–49 лет	0,3943	0,3943	0,2114	71	0,5915	0,4085	2,4	0,1838
Больные 50–54 года	0,2373	0,4576	0,3050	118	0,4661	0,5339	0,7	0,0800
Больные 55–59 лет	0,1712	0,5225	0,3063	111	0,4324	0,5676	0,4	–0,066
Больные, всего	0,25	0,4667	0,2833	300	0,4833	0,5167	1,3	0,0653
Контроль 40–44 года	0,1923	0,3846	0,4231	52	0,3846	0,6154	1,8	0,1870
Контроль 45–49 лет	0,1591	0,4733	0,3636	44	0,3977	0,6023	0	0,0046
Контроль 50–59 лет	0,1481	0,4445	0,4074	54	0,3704	0,6296	0,1	0,0478
Контроль, всего	0,1667	0,4333	0,4	150	0,3833	0,6167	1,0	0,0835
$\chi^2(2)$	3,55	1,31	0,13					
p	0,06	0,25	0,71					
OR	1,67	1,28	1,11					

Примечания к табл. 1–4:

N – размер изученной выборки, χ^2 – значение хи-квадрат теста на соответствие эмпирического и теоретического распределения генотипов исходя их правила Харди – Вайнберга, F_{IS} – индекс фиксации Райта, $\chi^2(2)$ – оценка достоверности различий распределений генотипов между больными лицами и контролем, p – уровень значимости этих различий, OR – отношение шансов.

Таблица 2

Распределение генотипов и частот аллелей группоспецифического компонента GC у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Генотип			N	q_1	q_2	χ^2	F_{IS}
	Gc 1-1	Gc 1-2	Gc 2-2					
Больные 40–49 лет	0,3521	0,4366	0,2113	71	0,5704	0,4256	0,8	0,1091
Больные 50–54 года	0,5085	0,3983	0,0932	118	0,7076	0,2924	0,2	0,0367
Больные 55–59 лет	0,4955	0,4054	0,0991	111	0,6982	0,3018	0,2	0,0384
Больные, всего	0,4667	0,4100	0,1233	300	0,6717	0,3283	1,5	0,0703
Контроль 40–44 года	0,5577	0,3846	0,0577	52	0,75	0,25	0	–0,025
Контроль 45–49 лет	0,6364	0,2727	0,0909	44	0,7727	0,2273	2,2	0,2259
Контроль 50–59 лет	0,8333	0,1481	0,0186	54	0,9074	0,0926	0,8	0,1115
Контроль, всего	0,6800	0,2667	0,0533	150	0,8133	0,1867	2,2	0,1208
$\chi^2(2)$	17,46	8,28	4,69					
p	0	0	0,03					
OR	0,41	1,91	2,50					

При анализе распределения частот генотипов AcP у больных и здоровых лиц (табл. 4) оказалось, что к генотипам риска относятся генотипы AcP ab и AcP bb – самые распространенные среди остальных генотипов (χ^2 = 9,9 и 11,15 соответственно, OR = 2,09 и 2,28). К генотипам резистентности относится вариант AcP aa. Но если по системам *HP, GC* и *EsD* генотипами резистентности к АС были в основном часто встречающиеся генотипы, по системе AcP этого не наблюдается.

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей флуоресцентной эстеразы EsD у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Генотип			N	Частота аллелей		χ^2	F_{IS}
	EsD1-1	EsD1-2	EsD 2-2		q_1	q_2		
Больные 40–49 лет	0,5211	0,4085	0,0704	71	0,7254	0,2746	0	–0,024
Больные 50–54 года	0,7373	0,2203	0,0424	118	0,8475	0,1525	2,6	0,1475
Больные 55–59 лет	0,8108	0,1712	0,0180	111	0,8964	0,1036	0,7	0,0777
Больные, всего	0,7133	0,2467	0,04	300	0,8367	0,1633	2,9	0,0975
Контроль 40–44 года	0,8077	0,1731	0,0192	52	0,8942	0,1058	0,4	0,0909
Контроль 45–49 лет	0,75	0,2273	0,0227	44	0,8636	0,1364	0,1	0,0384
Контроль 50–59 лет	0,9260	0,0555	0,0185	54	0,9537	0,0463	7,4	0,3750
Контроль, всего	0,8333	0,1467	0,0200	150	0,9067	0,0993	2,7	0,1338
$\chi^2(2)$	7,12	5,38	0,7					
p	0,01	0,02	0,4					
OR	0,50	1,91	2,04					

Таблица 4

Распределение генотипов и частот аллелей кислой фосфатазы эритроцитов ACP у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Частота генотипов						N	Частота аллелей			χ^2	F_{IS}
	aa	ab	bb	ac	bc	cc		q_1	q_2	q_3		
Больные 40–49 лет	0,0563	0,2817	0,2535	0,0986	0,2154	0,0845	71	0,2465	0,5070	0,2465	1,5	0,0227
Больные 50–54 года	0,0424	0,3305	0,3644	0,0508	0,1949	0,0169	118	0,2331	0,6271	0,1398	1,8	–0,0750
Больные 55–59 лет	0,0541	0,3063	0,3784	0,0541	0,1712	0,0360	111	0,2342	0,6171	0,1487	1,6	0,0531
Больные, всего	0,0500	0,3100	0,3433	0,0633	0,1934	0,0400	300	0,2367	0,5950	0,1683	3,7	–0,009
Контроль 40–44 года	0,1346	0,2885	0,2115	0,0962	0,2115	0,0577	52	0,3269	0,4615	0,2115	1,3	0,0634
Контроль 45–49 лет	0,1136	0,2955	0,1818	0,0909	0,2955	0,0227	44	0,3068	0,4773	0,2159	3,4	–0,0791
Контроль 50–59 лет	0,1481	0,2963	0,1667	0,1296	0,2407	0,0185	54	0,3611	0,4352	0,2037	2,4	–0,0465
Контроль, всего	0,1333	0,2933	0,1867	0,1067	0,2467	0,0333	150	0,3333	0,4567	0,2100	5,0	–0,0157
$\chi^2(2)$	8,55	9,9	11,15	2,05	1,4	0,01						
p	0	0	0	0,15	0,23	0,93						
OR	0,34	2,09	2,28	0,57	0,73	1,21						

Молекулярно-генетические маркёры

Делеционный полиморфизм GSTT 1 был изучен у 62 больных АС и 122 лиц контрольной группы. Были выявлены статистически значимые различия по частотам фенотипов *GSTT 1(+) и GSTT 1(–)* между здоровыми и больными лицами. Частота «нулевого» фенотипа в контроле превышала значение в группе больных лиц: 0,2541 против 0,1325; p = 0,04; OR = 2,68. При этом его частота у больных лиц сначала уменьшалась в 2,7 раза, затем снова возрастала. Это может быть обусловлено тем, что наличие «нуль-аллелей» гена *GSTT 1* обуславливает очень сильный отбор против его носителей, особенно в группе больных лиц, и развитие профессионального заболевания уменьшает количество носителей «нуль-аллелей» среди больных. Не было обнаружено статистически значимых различий по частоте делеций гена GSTM*1* между больными работниками и лицами контрольной группы, частоты *GSTM1(+) и GSTM1(–)* незначительно отличались от 0,5.

Заключение

Эндогенными факторами риска развития антракосиликоза у шахтёров-угольщиков юга Кузбасса является наличие маркёров *HP 1-1, GC 1-2, GC 2-2, EsD 1-2, ACP ab, ACP bb*. Эндогенными факторами резистентности к развитию антракосиликоза является наличие маркёров *GC 1-1. EsD 1-1, ACP aa*.

Анализ молекулярно-генетического полиморфизма показал, что лица – обладатели варианта *GSTT1(+)*, вероятно, наиболее подвержены антракосиликозу, а обладатели варианта *GSTT1(–)* резистентны к нему. Частоты этих вариантов неодинаковы у лиц разного возраста: частота варианта *GSTT1(–)* с возрастом сначала снижается,

затем возрастает. Частоты полиморфизмов *GSTM1(+)* и *GSTM1(–)* у здоровых и больных лиц разного возраста были сходны и составляли примерно 0,5.

Список литературы

1. Анализ уровней гетерозиготности по локусам at P1, TF, PGM1, ACP1, HP, GC, GLO, C3 и ESD у пациентов с различным течением туберкулёза лёгких / А.С. Сергеев [и др.] // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 12. – С. 1673–1680.

2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Ведение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

3. Вавилин В.А. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 539–545.

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

5. Генетическая предрасположенность к развитию токсического цирроза печени, вызванного алкоголем / В.А. Спицын [и др.] // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 5. – С. 698–707.

6. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. Научный обзор результатов ФГБУ «НИИ КПГПЗ» СО РАМН по влиянию внешнесредовых и генетических факторов на развитие профессиональных заболеваний // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 141–145.

7. Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркёров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 1. – С. 93–97.

8. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность. – М.: Медицина, 2002. – 392 с.

9. Кучер А.Н. Динамика генетико-демографической структуры и генетическое разнообразие коренных и пришлых популяций Сибирского региона: дис. … д-ра биол. наук. – Томск, 2001. – 334 с.

10. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: пер. с англ. / под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999. – 558 с.

11. Прокоп О., Гёлер В. Группы крови человека: пер. с нем. – М.: Медицина, 1991. – 511с.

12. «Синтетические» карты генофонда мари (по данным об иммунобиохимическом полиморфизме) / О.П. Балановский [и др.] // Генетика. – 1999. – Т. 35, № 1. – С. 74–82.

13. Mannervik B. The isozymes of glutathione transferase // Adv. Enzym. Relat. Areas Molec. Biol. – 1985. – Vol. 57. – P. 357–417.

14. Spurdle A.B., Webb P.M., Purdie D.M., et al. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22. – P. 67–72.

References

1. Analiz urovnej geterozigotnosti po lokusam at P1, TF, PGM1, ACP1, HP, GC, GLO, C3, i ESD u pacientov s razlichnym techeniem tuberkuljoza ljogkih / A.S. Sergeev [i dr.] // Genetika. 2001.T.37, no. 12. pp. 1673–1680.

2. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.Je., Aseev M.V. Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnuju medicinu. SPb.: Intermedika, 2000. 272 p.

3. Vavilin V.A. Associacija polimorfnyh fermentov biotransformacii ksenobiotikov s predraspolozhennost'ju k bronhial'noj astme u detej s nasledstvennoj otjagoshhennost'ju i bez takovoj // Genetika. 2002.T.38, no. 4. pp. 539–545.

4. Vejr B. Analiz geneticheskih dannyh. M.: Mir, 1995. 400 p.

5. Geneticheskaja predraspolozhennost' k razvitiju toksicheskogo cirroza pecheni, vyzvannogo alkogolem / V.A. Spicyn [i dr.] // Genetika. 2001. T.37, no. 5. pp. 698–707.

6. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. Nauchnyj obzor rezul'tatov FGBU «NII KPGPZ» SO RAMN po vlijaniju vneshnesredovyh i geneticheskih faktorov na razvitie professional'nyh zabolevanij // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012. no. 5–2 (87). pp. 141–145.

7. Zakharenkov V.V., Gafarov N.I., Panev N.I., Kucher A.N., Frejdin M.B., Rudko A.A., Jadykina T.K., Kazitskaja A.S. Raspredelenie biohimicheskih i molekuljarno-geneticheskih markjorov genov u rabotnikov ugledobyvajushhih predprijatij Kuzbassa, bol'nyh hronicheskim pylevym bronhitom // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012. no. 1. pp. 93–97.

8. Izmerov N.F., Kasparov A.A. Medicina truda. Vvedenie v special'nost'. M.: Medicina, 2002.392 p.

9. Kucher A.N. Dinamika genetiko-demograficheskoj struktury i geneticheskoe raznoobrazie korennyh i prishlyh populjacij Sibirskogo regiona: diss… d.b.n. Tomsk, 2001. 334 p.

10. Molekuljarnaja klinicheskaja diagnostika. Metody: per. s angl. / pod red. S. Herringtona, Dzh. Makgi. M.: Mir, 1999. 558 p.

11. Prokop O., Gjoler V. Gruppy krovi cheloveka: per. s nem. M.: Medicina, 1991. 511 p.

12. «Sinteticheskie» karty genofonda mari (po dannym ob immunobiohimicheskom polimorfizme) / O.P. Balanovskij [i dr.] // Genetika. 1999. T. 35, no. 1. pp. 74–82.

13. Mannervik B. The isozymes of glutathione transferase // Adv. Enzym. Relat. Areas Molec. Biol. 1985. Vol. 57. pp. 357–417.

14. Spurdle A.B., Webb P.M., Purdie D.M., et al. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype // Carcinogenesis. 2001. Vol. 22. pp. 67–72.

Рецензенты:

Жукова А.Г., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, ФГБУ «НИИ КПГПЗ» СО РАМН, г. Новокузнецк;

Филимонов С.Н., д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, ГБОУ ДПО НГИУВ, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 12.09.2014.