



Минина В.И.^{1,2}, Нелюбова Ю.А.², Соколова А.О.², Савченко Я.А.¹, Рыжкова А.В.¹,
Соболева О.А.¹, Астафьева Е.А.¹, Глушков А.Н.¹

Полиморфизм генов *TGF-β1*, *TP53*, *CHEK2* и *ATM* и цитогенетическая нестабильность у рабочих угольных теплоэлектростанций

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», 650000, Кемерово, Российская Федерация;

²ФГБУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, Кемерово, Российская Федерация

Введение. Условия труда на угольных теплоэлектростанциях создают у рабочих повышенный риск формирования поврежденных хромосом. Малоизучен вклад вариабельности структуры генов, контролирующих клеточный цикл и апоптоз, в формирование цитогенетических нарушений, индуцированных действием подобных мутагенов.

Материал и методы. Изучены полиморфные варианты генов: *TP53* (rs1042522), *CHEK2* (rs555607708), *ATM* (rs1801516), *TGF-β1* (rs1800469) и уровень хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови у 326 рабочих угольных теплоэлектростанций и у 267 индивидов, не работавших на промышленных предприятиях. Все обследованные были европеоидами, жителями г. Кемерово (Западная Сибирь, Российская Федерация).

Результаты. Установлено, что уровень ХА в лимфоцитах крови работников теплоэлектростанций в целом статистически значимо выше, чем у жителей той же местности, не работающих на производстве ($3,05 \pm 0,09\%$ против $1,67 \pm 0,07\%$; $p = 0,00001$). Частоты полиморфных вариантов генов *TP53* (rs1042522), *CHEK2* (rs555607708), *ATM* (rs1801516), *TGF-β1* (rs1800469) в группе рабочих не отличались от аналогичных показателей в группе сравнения. В группе рабочих с генотипом ТТ гена *TGF-β1* частота метафаз с повреждениями хромосом была статистически значимо выше, чем у индивидов с генотипом СС ($4,07 \pm 0,41\%$ против $2,85 \pm 0,10\%$; $p = 0,006$).

Заключение. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что на формирование цитогенетических нарушений у энергетиков может оказывать влияние не только комплекс промышленных генотоксикантов, но и индивидуальные генетические особенности организма.

Ключевые слова: теплоэнергетики; рабочие; хромосомные aberrации; генетические полиморфизмы; гены контроля клеточного цикла и апоптоза

Для цитирования: Минина В.И., Нелюбова Ю.А., Соколова А.О., Савченко Я.А., Рыжкова А.В., Соболева О.А., Астафьева Е.А., Глушков А.Н. Полиморфизм генов *TGF-β1*, *TP53*, *CHEK2* и *ATM* и цитогенетическая нестабильность у рабочих угольных теплоэлектростанций. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (1): 42–48. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-42-48>

Для корреспонденции: Минина Варвара Ивановна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, 650000, Кемерово. E-mail: vminina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 20-44-420012.

Участие авторов: Минина В.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Нелюбова Ю.А. — статистическая обработка, написание текста; Соколова А.О. — статистическая обработка; Савченко Я.А., Астафьева Е.А., Соболева О.А. — сбор и обработка материала; Рыжкова А.В. — сбор и обработка материала, редактирование; Глушков А.Н. — концепция и дизайн исследования. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 06.09.2019 / Принята к печати 18.09.2020 / Опубликована 12.02.2021

Varvara I. Minina^{1,2}, Yulia A. Nelyubova², Anastaiya O. Sokolova², Yana A. Savchenko¹,
Anastaiya V. Ryzhkova¹, Olga A. Soboleva¹, Evgeniya A. Astafieva¹, Andrey N. Glushkov¹

Polymorphism of *TGF-β1*, *TP53*, *CHEK2*, *ATM* genes and chromosomal aberrations in workers at coal thermal electric power station

¹Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, 650000; Russian Federation;

²Kemerovo State University, Kemerovo, 650000, Russian Federation

Introduction. Working conditions at coal-fired power plants cause an increased risk of the formation of chromosomal damage in workers. The contribution of the variability of the structure of the genes controlling the cell cycle and apoptosis to the occurrence of cytogenetic disorders induced by such mutagens has been little studied.

Material and methods. The polymorphic variants of the genes: *TP53* (rs1042522), *CHEK2* (rs555607708), *ATM* (rs1801516), *TGF-β1* (rs1800469), and the level of chromosomal aberrations (CA) in the lymphocytes of the blood were studied. Three hundred twenty-six workers of coal-fired power plants and 267 individuals who did not work in industrial enterprises were examined. All individuals were Caucasians, residents of Kemerovo (Western Siberia, Russia).

Results. The level of CA in blood lymphocytes in thermal power plant workers was established to be statistically significantly higher than that of residents of the same locality who never works in industrial enterprises ($3.05 \pm 0.09\%$ versus $1.67 \pm 0.07\%$, $p = 0,00001$). The prevalence of the polymorphic variants of the *TP53* (rs1042522), *CHEK2* (rs555607708), *ATM* (rs1801516), *TGF-β1* (rs1800469) genes in the group of workers was the same to those in the comparison group and corresponded to the global data obtained in Caucasians. In the group of workers with the TT genotype of the *TGF-β1* gene, the frequency of metaphases with chromosome damage was statistically significantly higher than in individuals with the CC genotype ($4.07 \pm 0.41\%$ versus $2.85 \pm 0.10\%$, $p = 0.006$).

Discussion. For the first time a significant contribution of polymorphic variants of *TGF-β1* genes to the formation of chromosomal damage in working coal-fired power plants was revealed. This may be associated with an increased level of expression of the multifunctional cytokine *TGF-β1* in owners of the TT genotype and its ability to influence proliferation, apoptosis, telomerase activity, and other critical cellular processes.

Conclusion. The results of the study I, indicate that not only the complex of industrial genotoxicants, but also individual genetic characteristics of the organism can influence on the formation of cytogenetic disorders in workers at thermal power plants.

Keywords: heat and power engineering; workers; chromosomal aberrations; genetic polymorphisms; cell cycle control and apoptosis genes

For citation: Minina V.I., Nelyubova Ju.A., Sokolova A.O., Savchenko Ya.A., Ryzhkova A.V., Soboleva O.A., Astaf'eva E.A., Glushkov A.N. Polymorphism of *TGF-β1*, *TP53*, *CHEK2*, *ATM* genes and chromosomal aberrations in workers at coal thermal electric power station. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (1): 42–48. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-100-1-42-48> (In Russ.)

For correspondence: Varvara I. Minina, MD, Ph.D., DSci., Chief researcher, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, 650000; Russian Federation. E-mail: vminina@mail.ru

Information about the authors:

Minina V.I., <https://orcid.org/0000-0003-3485-9123> Ryzhkova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5643-5001> Soboleva O.A., <https://orcid.org/0000-0001-7183-6647>
 Nelyubova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-2083-4673> Sokolova A.O., <https://orcid.org/0000-0001-9967-0562> Astaf'eva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5841-6311>
 Savchenko Ya.A., <https://orcid.org/0000-0003-0754-306X> Glushkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-8560-6719>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region within the framework of the scientific project No. 20-44-420012.

Contribution of the authors: Minina V.I. – research concept and design, writing a text; Nelyubova Yu.A. – statistical processing, writing a text; Sokolova A.O. – statistical processing; Savchenko Ya.A., Astaf'eva E.A. Soboleva O.A. – the collection and processing of the material; Ryzhkova A.V. – the collection and processing of the material, editing; Glushkov A.N. – research concept and design. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: September 06, 2020 / Accepted: September 18, 2020 / Published: February 12, 2021

Введение

Угольные теплоэлектростанции (теплоцентрали – ТЭЦ) являются одним из основных поставщиков тепла в Кузбассе, но в то же время выступают в качестве одного из центральных источников загрязнения окружающей среды за счёт выбросов диоксида серы, оксидов азота и углерода, взвешенных веществ и т. д. [1]. В производственной среде угольных теплоэлектростанций присутствует целый комплекс факторов как химической (угольная пыль, оксиды азота и углерода, полициклические ароматические углеводороды, тяжёлые металлы, сероводород, серная кислота, аммиак и др.), так и физической природы (шум, вибрация, запылённость воздуха, влажность и воздействие высоких температур) [2–7]. Длительный контакт с данным комплексом производственных факторов негативно сказывается на здоровье работников [4–8], приводит к индукции потенциально опасных цитогенетических повреждений и, как следствие, к повышению риска формирования онкопатологии [9–12].

Ключевым моментом для формирования индивидуальной чувствительности или устойчивости организма к мутагенному и канцерогенному влиянию среды являются молекулярные особенности систем защиты генома. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) и подходы с использованием анализа генов-кандидатов выявили локусы, связанные с развитием онкопатологии и хромосомной нестабильности у человека [13–20]. Было установлено, что важный вклад в поддержание генетического гомеостаза организма вносят гены, контролирующие процессы репарации ДНК, биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, пролиферацию и апоптоз. Исследования, выполненные ранее на группах работников угольных ТЭЦ, продемонстрировали существование значимых ассоциаций между наличием определённых вариантов генов репарации ДНК и биотрансформации ксенобиотиков и формированием хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови [21, 22]. В данной работе с целью продолжения исследований были выбраны полиморфные варианты генов *TP53* (*rs1042522*), *ATM* (*rs1801516*), *CHEK2* (*rs555607708*) и *TGF-β1* (*rs1800469*). Продукты этих генов участвуют в большом количестве разнонаправленных реакций, связанных с контролем клеточного цикла, дифференцировки, апоптоза, репарации ДНК, а данные литературы подтверждают возможность их участия в поддержании стабильности генома человека [17–18, 21–25].

Ген *TGFβ* расположен на хромосоме 19q13 и кодирует полифункциональный цитокин, участвующий в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, поддержании целостности генома, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях. Ряд исследований показывает, что аллель Т варианта *rs1800469* гена *TGF-β1* ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии [26]. Ген *ATM* локализован на хромосоме 11q22-q23 и кодирует протеинкиназу, относящуюся к семейству фосфатидилинозитол-3-киназ и экспрессирующуюся во многих тканях [27]. Замена *ATM* Asp1853Asp (*rs1801516*) приводит к уменьшению экспрессии и ослаблению способности распознавания повреждений ДНК [28]. Ген *TP53* локализован в 17p13.1. Белок P53, кодируемый геном *TP53*, является центральным связующим звеном между

системами сверхточных точек репарации ДНК. P53 вызывает в клетках с повреждённой ДНК остановку клеточного цикла, в течение которой осуществляется репарация возникших повреждений. Если полноценная репарация ДНК оказывается невозможной, то уровень P53 продолжает увеличиваться, инициируя апоптотическую элиминацию клеток с потенциально опасной ДНК [29]. Установлено, что протеин, кодируемый вариантом *Arg72* (*rs1042522*), более эффективно индуцирует апоптоз и подавляет трансформацию опухолевых клеток в сравнении с белком, кодируемым вариантом *Pro72* [30]. Ген *CHEK2* расположен на 22-й хромосоме. Продукт данного гена является ключевым медиатором разнообразных клеточных ответов на стресс генотоксического характера и сохранения целостности генома. Исследования показывают фундаментальную роль *CHEK2* в координации клеточного цикла, репарации ДНК, а также клеточной выживаемости или гибели. Наследственная мутация *110delC CHEK2* приводит к синтезу неполноценного укороченного белка [31].

В мировой литературе очень мало работ, посвящённых анализу ассоциаций вариантов генов *TGF-β1*, *ATM*, *TP53* и *CHEK2* с хромосомными повреждениями у работников промышленных предприятий. Вместе с тем подобные исследования могут представлять большой научный интерес для понимания процессов адаптации организма к неблагоприятным факторам окружающей среды.

Материал и методы

В мае 2018 г. был проведён забор биологического материала и анкетирование 593 жителей г. Кемерово, русской национальности. Из них: 326 энергетиков – рабочих кемеровских тепловых электростанций (выполняющих основные производственные операции в условиях Ново-Кемеровской ТЭЦ и Кемеровской ГРЭС, имеющих близкие параметры загрязнения производственной среды); 267 жителей г. Кемерово, не работавшие на производстве (контроль). В табл. 1 показаны основные характеристики рабочей и контрольной групп.

В табл. 2 и на рис. 1–3 приведены данные распределения обследованных индивидов по возрасту и продолжительности трудового стажа в условиях ТЭЦ.

В группу энергетиков включали сотрудников основных производственных цехов ТЭЦ (котельного, топливно-транспортного, турбинного и химического). По профессиям – машинисты, слесари, электрослесари, электромонтёры. Контрольную группу составили жители той же местности, не работавшие в условиях промышленного производства и являющиеся донорами Областной станции переливания крови. Были исключены из обследования индивиды с онкологическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, с периодическим приёмом лекарств и с проведёнными рентгеновскими диагностиками за 3 мес до обследования.

Все процедуры, выполненные с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям. Все обследованные подписывали информированное согласие на проведение исследования с их биологическим материалом и персональными данными.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных групп
Characteristics of groups

Показатель Indices	Энергетики Workers	Контроль Control
Обследовано всего Total number of examined cases	326	267
Средний возраст, лет Average age, years	52	50
Возраст (минимум–максимум) Age (min–max)	35–69	40–67
Мужчин Males	242	254
Женщин Females	84	13
Курильщики Smokers	119	117
Некурящие Non-Smokers	207	150
Стаж работы на ТЭС, лет Experience time at the thermal electric power station, years	21,4	–

Таблица 2 / Table 2

Распределение обследованных индивидов по возрасту и стажу
Distribution of the surveyed individuals by age and experience

Группа Group	Энергетики Workers		Контроль Control	
	n	%	n	%
Возраст, лет: Age, years:				
≤ 40	23	7.1	8	2.9
41–45	54	16.6	56	20.9
46–50	67	20.5	62	23.2
51–55	68	20.8	86	32.2
56–60	76	23.3	41	15.4
> 60	38	11.7	14	5.4
Трудовой стаж, лет: Experience, years:				
< 20	99	30.4	–	–
≥ 20	227	69.6	–	–

В качестве материала для анализа использовали цельную периферическую кровь. Забор крови у обследованных проводили из локтевой вены с использованием двух стерильных вакуумных пробирок Vacutainer с ЭДТА (для выделения геномной ДНК) и с Na-гепарином (для подготовки лимфоцитов к культивированию). Препараты с метафазными хромосомами готовили с использованием стандарт-



Рис. 1. Распределение обследованных людей по возрасту в группе рабочих теплоэлектростанций.

Fig. 1. Distribution of the surveyed people by age in the group of workers of thermal electric power stations.

ного полумикрометода культивирования клеток крови [32]. Выбор метафазных хромосом для исследования и учёт ХА соответствовали международным правилам [33]. Препараты анализировали с использованием микроскопов Axioskop 2 plus (Carl Zeiss). Для каждого обследованного подсчитывалось в среднем по 200 клеток. Учитывали следующие цитогенетические показатели: доля метафаз с абберациями хромосом, частота ХА на 100 клеток (позволяет учесть несколько аббераций, возникающих в отдельных клетках), частота аббераций хроматидного (одиночные фрагменты, хроматидные обмены) и хромосомного (парные фрагменты, хромосомные обмены, включающие в себя дицентрические хромосомы и атипичные моноцентрики, кольцевые хромосомы). Ахроматические пробелы в число аббераций не включали. Учёт проводили на зашифрованных препаратах.

Геномная ДНК была выделена из клеток крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [34]. Исследование полиморфизма гена *TP53 215G>C (rs1042522)* осуществляли методом real-time ПЦР при помощи технологии конкурирующих TaqMan-зондов (наборы, ООО «СибДНК», г. Новосибирск) на амплификаторах CFX96 (Bio-Rad, США). Последовательность зондов (5' → 3') – (FAM-CTCCCCGCGTGGCC-BHQ, R6G-CTCCCCCGTGGCC-BHQ). Последовательность праймеров (5' → 3') – (GCTCCAGAATGCCAGAG, GGGAAGGGACAGAAGATGAC).

Полиморфные варианты локусов *509C>T (rs1800469)* гена *TGF-β1*, *5557G>A (rs1801516)* гена *ATM*, *1100 delC (rs555607708)* гена *CHEK2* исследовали методом аллель-специфической ПЦР с использованием «SNP-экспресс» наборов (НПФ «Литех», г. Москва). Полимеразная цепная реакция проходила на амплификаторе «Терцик»

Таблица 3 / Table 3

Характеристика полиморфных локусов и праймеров, применяемых в исследовании методом аллель-специфической ПЦР
Characterization of polymorphic loci and primers used in the study by allele-specific PCR methods

Ген Gene	Полиморфизм, номер SNP Polymorphism, SNP	Локализация в геноме Localization in the genome	Последовательность праймеров (5' → 3') Primers sequence
<i>ATM</i>	<i>5557 G>A, rs1801516</i>	11q22-q23	TAATATGTCAACGGGGCATG ATTTCTCCATGATTTCATTTGGAT
<i>TGF-β1</i>	<i>509 C>T, rs1800469</i>	19q13	GGGCAACAGGACACCTGAA GGGCAACAGGACACCTGAG
<i>CHEK2</i>	<i>1100 delC rs555607708</i>	22q12.1	CTTGAGTGTCCCAAATCAT TTGGAGTGTCCCAAATCAGT

Original article

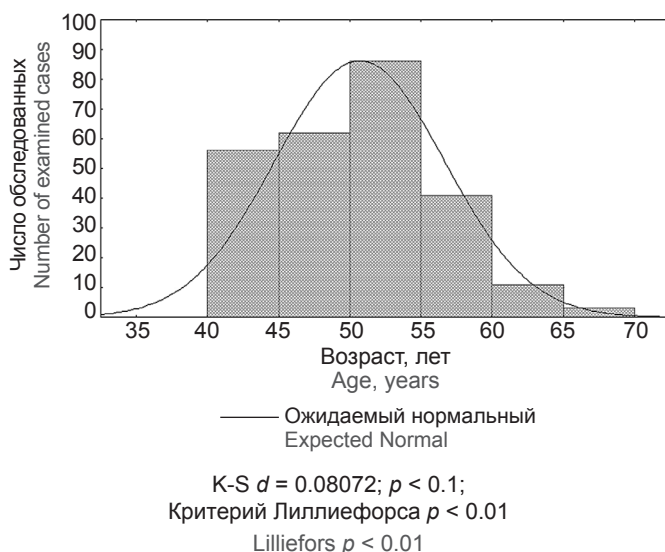


Рис. 2. Распределение обследованных людей по возрасту в контрольной группе.

Fig. 2. Distribution of the surveyed people by age in the control group.

(ДНК-Технология, Россия) при наличии двух праймеров (табл. 3). Синтезированные полиморфные локусы фрагментировали электрофорезом в горизонтальном 3%-ном агарозном геле. Агарозный гель окрашивали раствором бромистого этидия, который после всего проходил через ультрафиолетовый свет на трансиллюминаторе.

Статистические подсчёты данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Сравнения наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми по уравнению Харди–Вайнберга проводили с использованием интернет-ресурса: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Проводили расчёты χ^2 и значение *p*-value по частотам аллелей и генотипов для сравнения однородности выборок (<https://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm>). Для частоты ХА были рассчитаны минимальные (Min) и максимальные (Max) значения, медианы (Median), средние значения (Mean) и их стандартные ошибки (Std. Error). С помощью критерия Колмогорова–Смирнова по всем цитогенетическим показателям было выявлено отклонение распределений от нормального ($p < 0,05$). В связи с этим для сравнения количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический ранговый *U*-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney *U*-test).

Результаты

В результате проведённых исследований было выявлено статистически значимое увеличение доли aberrantных метафаз в группе рабочих по сравнению с контролем ($3,05 \pm 0,09\%$ против $1,67 \pm 0,07\%$; $p = 0,000001$). Частота ХА на 100 клеток также была статистически значимо выше у энергетиков ($3,19 \pm 0,10\%$ против $1,72 \pm 0,08\%$; $p = 0,000001$). Общее увеличение частоты aberrаций хромосом у рабочих достигалось в первую очередь за счёт aberrаций хромосомного типа ($1,63 \pm 0,08\%$ против $0,48 \pm 0,04\%$; $p = 0,000001$). В группе рабочих наблюдалось повышение частоты встречаемости парных фрагментов ($1,21 \pm 0,07\%$ против $0,34 \pm 0,03\%$; $p = 0,000001$), дицентрических хромосом ($0,09 \pm 0,01\%$ против $0,03 \pm 0,01\%$; $p = 0,004$), кольцевых хромосом ($0,11 \pm 0,02\%$ против $0,05 \pm 0,01\%$; $p = 0,005$), атипичных моноцентриков, возникающих в результате транслокаций или инверсий ($0,20 \pm 0,03\%$ против $0,05 \pm 0,01\%$; $p = 0,000001$).

Наиболее высокий уровень повреждений хромосом наблюдался у рабочих котельных (частота ХА на 100 клеток составила в среднем $3,65\%$, достигая максимальных значений у

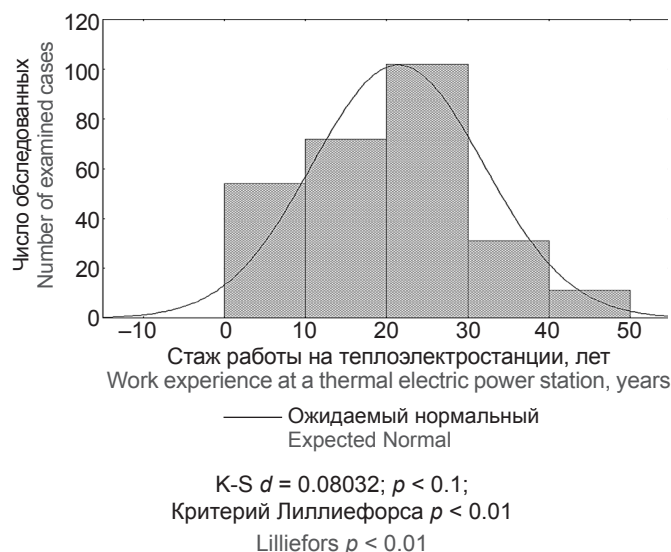


Рис. 3. Распределение обследованных рабочих теплоэлектростанций в зависимости от продолжительности трудового стажа.

Fig. 3. Distribution of the surveyed workers of thermal electric power stations, depending on the experience.

машинистов-обходчиков $-4,25\%$) и топливно-транспортных цехов (в среднем $3,21\%$; у машинистов вагонопрокидывателя $-3,94\%$). У рабочих турбинного и химического цехов частота aberrаций хромосом была несколько ниже этих значений (3 и $2,91\%$ соответственно), но также значимо превышала фоновые значения в группе контроля ($p = 0,000001$). Необходимо отметить существование высокой межиндивидуальной вариабельности цитогенетической нестабильности у рабочих ТЭЦ (размах частоты ХА на 100 клеток составил $0-12\%$), что указывает на важную роль индивидуальной чувствительности.

Взаимосвязей между возрастом в изученных диапазонах, продолжительностью трудового стажа и цитогенетической нестабильностью не выявлено. Уже через год работы на производстве (минимальный трудовой стаж в выборке) частота ХА на 100 клеток составляла $3,44\%$. Уровень aberrаций хромосом не различался у мужчин и женщин ($3,2$ и $3,17\%$ соответственно). Выявлено повышение частоты ХА у курящих рабочих по сравнению с некурящими ($3,36\%$ против $3,09\%$; $p = 0,04$).

Распределение генотипов и аллелей полиморфных генов *TGF-β1*, *ATM*, *TP53* и *CHEK2* в обследуемых группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга и соответствовало данным, характерным для европеоидов (согласно базе данных проекта «1000 Геномов»: www.1000genomes.org) (табл. 4).

Частоты встречаемости генотипов в группах рабочих, дифференцированных в зависимости от возраста или продолжительности стажа работы в условиях ТЭЦ, не различались друг от друга.

В результате сопоставления цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей ассоциации были выявлены в группе рабочих теплоэлектростанций. В контрольной группе значимого вклада полиморфизма изученных генов в хромосомный мутагенез не выявлено. Результаты исследования уровня aberrантных метафаз у энергетиков с различными вариантами генов *TGF-β1*, *ATM*, *TP53* и *CHEK2* представлены в табл. 5.

В результате исследования было выявлено статистически значимое увеличение частоты aberrантных метафаз у рабочих с генотипом *TT* гена *TGF-β1* ($4,07 \pm 0,41\%$) по сравнению с генотипом *CC* гена *TGF-β1* ($2,85 \pm 0,10\%$; $p = 0,006$). Кроме того, были установлены статистически значимые различия между генотипами *TT* и *CC* гена *TGF-β1* по таким цитогене-

Таблица 4 / Table 4

Распределение вариантов генов *ATM*, *TP53*, *CHEK2* и *TGF-β1* у энергетиков и в контролеDistribution of *ATM*, *TP53*, *CHEK2*, and *TGF-β1* genes variants in workers and controls

Локус и генотип Locus and genotype	Генотип и аллель Genotype and allele	Энергетики, n = 326 Workers, n = 326	Контроль, n = 267 Control, n = 267	χ^2	p
<i>ATM</i> <i>rs1801516</i> G>A	GG/GA/AA	268 (82.2)/53(16.3)/5(1.5)	219 (82.0)/45 (16.9)/3(1.1)	0.01	0.99
	G/A	589 (90.3)/63(9.7)	483 (90.4)/51 (9.6)	0.00	0.98
	p ^{HWE}	0.20	0.72	—	—
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i> G>C	GG/GC/CC	180 (55.2)/115 (35.3)/31 (9.5)	150 (56.2)/97 (36.3)/20 (7.5)	0.51	0.77
	G/C	475 (72.9)/177 (27.1)	397 (74.3)/137 (25.7)	0.26	0.61
	p ^{HWE}	0.05	0.42	—	—
<i>CHEK2</i> <i>rs555607708</i> 1100 delC	CC/Cdel/delC	319 (97.9)/7 (2.1)/0	262(98.1)/5 (1.9)/0	0.00	1.00
	C/del	645 (98.9)/7(1.1)	529 (99.1)/5 (0.9)	0.00	0.96
	p ^{HWE}	1.00	1.00	—	—
<i>TGF-β1</i> <i>rs1800469</i> C>T	CC/CT/TT	207 (63.5)/105 (32.2)/14 (4.3)	127 (47.6)/116 (43.4)/24 (9.0)	15.35	0.00
	C/T	519 (79.6)/133 (20.4)	370 (69.3)/164 (30.7)	16.09	0.00
	p ^{HWE}	0.87	0.78	—	—

тическим параметрам, как частота aberrаций на 100 клеток ($4,42 \pm 0,59\%$ против $3,01 \pm 0,11\%$; $p = 0,008$) и aberrации хромосомного типа ($2,60 \pm 0,61\%$ против $1,55 \pm 0,09\%$; $p = 0,035$).

При анализе отдельных подгрупп были установлены статистически значимые различия между генотипами *TT* и *CC* гена *TGF-β1* по частоте хромосомных aberrаций в группе некурящих рабочих ($4,08 \pm 0,51\%$ против $2,75 \pm 0,13\%$; $p = 0,01$). Кроме того, было выявлено увеличение частоты aberrантных клеток у рабочих-мужчин с минорным генотипом гена *TGF-β1* по сравнению с мажорным ($4 \pm 0,34\%$ против $2,89 \pm 0,13\%$; $p = 0,01$). Высокий уровень ХА у обладателей *TT* варианта гена *TGF-β1* регистрировался как у курящих (4,04%), так и у некурящих (4,58%) рабочих ТЭЦ. Максимальные частоты aberrаций хромосом в обследованной нами выборке (12 и 11%) показали обладатели *TGF-β1 CT* и *TGF-β1 TT* вариантов.

Таблица 5 / Table 5

Взаимосвязь между частотой ХА и полиморфными вариантами генов-кандидатов у энергетиков

The relationship between the frequency of CA and polymorphic variants of candidate genes in workers

Локус Locus	Генотип Ggenotype	n	Me	Мин–Макс Min–Max	Mean ± St.err
<i>ATM</i> <i>rs1801516</i> G>A	GG	268	3,00	0–8,00	3,04 ± 0,10
	GA	53	2,82	0–11,50	3,07 ± 0,28
	AA	5	3,23	1,26–4,50	3,20 ± 0,55
<i>TP53</i> <i>rs1042522</i> G>C	GG	180	3,00	0–11,50	3,16 ± 0,13
	GC	115	3,00	0–8,00	2,96 ± 0,15
	CC	31	2,50	0,93–5,00	2,76 ± 0,23
<i>CHEK2</i> <i>rs555607708</i> 1100 delC	CC	319	3,00	0–11,50	3,03 ± 0,09
	Cdel	7	4,00	1,00–8,00	4,14 ± 0,86
<i>TGF-β1</i> <i>rs1800469</i> C>T	CC	207	3,00	0–8,57	2,85 ± 0,10
	CT	105	3,00	0–11,50	3,30 ± 0,19
	TT	14	3,75	2,00–8,00	4,07 ± 0,41*

Примечание. * – $p = 0,006$ – различие между генотипами *TT* и *CC* гена *TGF-β1*; Мин–Макс – минимальные и максимальные значения; Me – медианы; Mean ± St.err. – средние значения и их стандартные ошибки.

Note. * – $p = 0,006$ – difference between the *TT* and *CC* genotypes of the *TGF-β1* gene; Min–Max – minimum and maximum values; Me – medians; Mean ± St. err. – mean values and their standard errors.

При оценке отдельных цитогенетических аномалий были выявлены отличия по таким показателям, как атипичные моноцентрики между генотипами *GA* и *GG* гена *ATM* ($0,28 \pm 0,06\%$ против $0,19 \pm 0,03\%$; $p = 0,04$); парные фрагменты ($2,71 \pm 0,94\%$ против $1,18 \pm 0,07\%$; $p = 0,02$); aberrации хроматидного ($3,43 \pm 1\%$ против $1,59 \pm 0,08\%$; $p = 0,01$) типа между генотипами *Cdel* и *CC* гена *CHEK2* и кольцевые хромосомы между генотипами *GC* и *GG* гена *TP53* ($0,15 \pm 0,03\%$ против $0,09 \pm 0,02\%$; $p = 0,04$).

Обсуждение

В данной работе было отмечено значимое повышение уровня поврежденных хромосом у рабочих теплоэлектростанций, работающих на угольном топливе, по сравнению с жителями той же местности, не работающими на промышленных предприятиях. Данное повышение не модифицировалось половозрастными особенностями, а определялось в первую очередь действием факторов производственной среды и курением. Наиболее высокая частота aberrаций хромосом была зарегистрирована у сотрудников котельного и топливно-транспортного цехов, что может отражать высокую генотоксическую опасность условий труда для сотрудников основных цехов.

Известно, что в зоне обслуживания оборудования машинистов топливно-транспортного и котельного цехов могут иметь место следующие опасные и вредные производственные факторы: повышенная запыленность (угольная пыль) и загазованность воздуха рабочей зоны, повышенная температура воздуха, повышенный уровень шума на рабочем месте, высокая напряженность труда. Обследованные индивиды работали в спецодежде и применяли средства защиты, выдаваемые в соответствии с действующими отраслевыми нормами. Однако это не позволило в полной мере нивелировать генотоксический риск для сотрудников данного типа производства.

Полученные результаты хорошо согласуются с выводами о накоплении поврежденных хромосом в клетках крови рабочих угольных ТЭЦ, выполненных ранее в Турции и России [9–11]. При анализе отдельных типов поврежденной обратило на себя внимание повышение частоты встречаемости у энергетиков дицентрических и кольцевых хромосом. Увеличение частоты встречаемости таких маркеров облучения характерно для предприятий, перерабатывающих уголь и другие полезные ископаемые [35].

В результате проведения молекулярно-генетического исследования были получены данные о распределении полиморфных вариантов генов *TGF-β1* (*rs1800469*), *TP53*

(*rs1042522*), *CHEK2* (*rs555607708*), *ATM* (*rs1801516*) у рабочих ТЭЦ и жителей Кузбасса, не работавших на промышленных предприятиях, русской национальности. Установлено, что полученные распределения соответствовали данным, характерным для европеоидов (согласно базе данных проекта «1000 Геномов»). Перераспределения частот встречаемости генотипов по мере возрастания стажа работы в условиях ТЭЦ не наблюдалось.

В результате сопоставления цитогенетических и молекулярно-генетических данных впервые был выявлен значимый вклад полиморфных вариантов гена *TGF-β1* в формирование поврежденных хромосом. Данный ген кодирует полифункциональный цитокин, способный ингибировать пролиферацию клеток, индуцировать апоптоз и снижать активность теломеразы, что лежит в основе механизмов супрессии опухолей; с другой стороны, *TGF-β1* способен участвовать в процессах эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза, а также в процессе формирования иммунной супрессии. *TGF-β1* ингибирует экспрессию молекул МНС II класса, продукцию IL-12, TNF-α, CCL5/RANTES, что нарушает процессы активации и дифференцировки Т-лимфоцитов [26].

Анализ данных литературы относительно роли различных генотипов полиморфного варианта *509C>T* (*rs1800469*) гена *TGF-β1* даёт неоднозначные результаты. Исследование ассоциаций данного полиморфного варианта с формированием цитогенетических повреждений у работников угледобывающей промышленности показало результаты, сопоставимые с нашими. Было установлено, что минорный генотип *TT* ассоциирован с повышением ряда цитогенетических показателей у шахтёров [18]. С другой стороны, работа Santovito и соавт., посвящённая исследованию взаимосвязи полиморфизма гена *TGF-β1* с уровнем сестринских хроматидных обменов у медицинских работников показала, что генотипы *TT* и *CT* ассоциированы с понижением частоты цитогенетических повреждений [17]. Эта неоднозначность эффектов генетического полиморфизма свидетельствует о возможности реализации разнонаправленных процессов в зависимости специфики действующих факторов и вклада других возможных конфаундеров.

В результате изучения вариантов генов *ATM* (*rs1801516*), *CHEK2* (*rs555607708*) и *TP53* (*rs1042522*) у жителей г. Кемерово значимых ассоциаций с общей частотой aberrантных метафаз не выявлено. При анализе отдельных типов повреждений хромосом в группе энергетиков была выявлена ассоциация вариантов гена *ATM* в формировании парных фрагментов и атипичных моноцентриков (возникающих в результате транслокаций или инверсий); гена *TP53* в формирование кольцевых хромосом; гена *CHEK2* в накопление aberrанций хроматидного типа. Данные литературы также демонстрируют противоречивые результаты исследований

ассоциаций указанных генов с цитогенетическими нарушениями. Так, в работе Соколовой и соавт. показана ассоциация генотипа *GG* гена *TP53* (*rs1042522*) с увеличением частоты одиночных фрагментов и aberrанций хроматидного типа у шахтёров [18]. У работников коксовых печей, напротив, было выявлено увеличение частоты микроядер у носителей генотипов *CC* по сравнению с *GC* и *GG* [24]. У работников винилхлоридного производства не было выявлено никаких взаимосвязей между генотипами полиморфного локуса *215G>C* (*rs1042522*) гена *TP53* и частотой микроядер [23]. В работе Савченко и соавт., посвящённой изучению полиморфных локусов 23 генов у рабочих угольных теплоэлектростанций (Кем ТЭЦ и Кем ГРЭС), не выявлено статистически значимых отличий частоты aberrанций хромосом между индивидами с различными вариантами генов *TP53* и *ATM* [21]. В исследовании Wang и соавт. были изучены 18 генов, в том числе *CHEK2* и *ATM*, у работников по утилизации электронных отходов [25]. Ими были установлены ассоциации между повышенным уровнем экспрессии мРНК генов *CHEK2*, *ATM* и ещё 11 генов и увеличением частоты хромосомных aberrанций и микроядер. В то же время исследование Heikkinen и соавт. позволило установить, что полиморфизм (*rs1801516*) гена *ATM* приводит к снижению экспрессии синтезируемого белка и ухудшению способности распознавать повреждения ДНК [28].

Учитывая противоречивость данных литературы и невысокую статистическую значимость различий частоты отдельных цитогенетических маркеров у обследованных энергетиков г. Кемерово с вариантами генов *ATM*, *CHEK2* и *TP53* (*p* в диапазоне 0,01–0,04), данные результаты следует рассматривать пока как предварительные и нуждающиеся в дальнейшей верификации.

Заключение

В результате молекулярно-генетического анализа вариантов генов *TGF-β1* (*rs1800469*), *ATM* (*rs1801516*), *CHEK2* (*rs555607708*), *TP53* (*rs1042522*) впервые была выявлена взаимосвязь между вариантами гена *TGF-β1* и повышенной частотой aberrанций хромосом у рабочих теплоэлектростанций. Результаты выполненного исследования подтверждают представление о том, что на формирование цитогенетических нарушений у рабочих угольных теплоэлектростанций может оказывать влияние не только целый комплекс мутагенов производственной среды, но и индивидуальные молекулярно-генетические особенности организма. Полученные результаты могут быть востребованы при разработке современной системы индивидуальных консультаций при профотборе рабочих угольных теплоэлектростанций, направленной на снижение генотоксического риска.

Литература

(п.п. 2, 11–15, 17, 19, 20, 23–25, 27, 28, 30–34 см. References)

- Захаренков В.В., Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Олещенко А.М., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска для здоровья населения, связанного с выбросами крупных предприятий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (7–5): 801–4.
- Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Многомерная группировка условий труда работников теплоэнергетики. *Успехи современного естествознания*. 2015; (1): 17–20.
- Захаренков В.В., Кислицына В.В. Оценка риска нарушения здоровья работников угольной теплоэлектростанции от воздействия производственных факторов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; (1–2): 168–70.
- Панаиоти Е.А., Данилов И.П., Суржиков Д.В. Оценка риска возникновения заболеваний от воздействия общей вибрации у работников турбинных цехов тепловых электростанций. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (5–2): 90–3.
- Агафонов А.А., Блашкова С.Л., Даутов Ф.Ф. Факторы риска для здоровья работников цехов тепловой электростанции. *Фундаментальные исследования*. 2012; (12–2): 215–8.
- Кислицына В.В., Мотуз И.Ю., Штайгер В.А. Особенности микроклимата на рабочих местах работников топливно-энергетического комплекса. *Инновационная наука*. 2016; (6–3): 188–9.
- Захаренков В.В., Вибляя И.В., Олещенко А.М. Здоровье трудоспособного населения и сохранение трудового потенциала Сибирского федерального округа. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013; (1): 6–10.
- Минина В.И., Нелюбова Ю.А., Савченко Я.А., Тимофеева А.А., Астафьева Е.А., Баканова М.Л. и соавт. Оценка повреждений хромосом у рабочих угольной теплоэлектростанции. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(3): 149–54. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-3-149-154>
- Савченко Я.А., Дружинин В.Г., Минина В.И., Глушкова А.Н., Ахматьянова В.Р., Остапцева А.В. и соавт. Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства. *Генетика*. 2008; 44(6): 857–62.
- Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Акаева Э.А., Кузнецова Г.И., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш. и соавт. Соматический мутагенез в лимфоцитах человека в зависимости от генотипов по локусам детоксикации и окислительного ответа. *Генетика*. 2010; 46(12): 1678–84.

18. Соколова А.О., Тимофеева А.А., Астафьева Е.А., Соболева О.А. Вклад полиморфного варианта гена *TGF-β* и *TP53* в формирование повреждений хромосом у шахтеров Кузбасса. В кн.: *Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты. Выпуск № 19*. Кемерово; 2018: 73–6.
21. Савченко Я.А., Минина В.И., Баканова М.Л., Рыжкова А.В., Соболева О.А., Кулемин Ю.Е. и соавт. Роль межгенных взаимодействий в формировании хромосомных нарушений у работников угольных теплоэлектростанций. *Генетика*. 2018; 54(1): 96–108. <https://doi.org/10.7868/S0016675818010101>
22. Минина В.И., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Остапцева А.В., Попова О.А., Шаталина И.В. и соавт. Изучение вклада генетического полиморфизма в формирование индивидуальной чувствительности генома у рабочих теплоэнергетики. *Гигиена и санитария*. 2011; 90(5): 30–2.
26. Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Стахеева М.Н., Волкоморов В.В., Уфанделев А.А., Слонимская Е.М. Роль трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в патогенезе рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; (6): 63–70.
29. Квачева Ю.Е. Морфологические типы радиационно-индуцированной гибели клеток кроветворной ткани, ее биологическая суть и значимость на различных этапах развития острого радиационного поражения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2002; 42(3): 287–92.
35. Дружинин В.Г., Мокрушина Н.В., Минина В.И., Волков А.Н. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2003; (12): 16–20.

References

1. Zakharenkov V.V., Golikov R.A., Surzhikov D.V., Oleshchenko A.M., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G. Risk assessment for the population health related to the emissions of large enterprises. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; (7–5): 801–4. (in Russian)
2. Singh L.M., Kumar M., Sahoo B.K., Sapra B.K., Kumar R. Study of radon, thoron exhalation and natural radioactivity in coal and fly ash samples of Kota super thermal power plant, Rajasthan, India. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2016; 171(2): 196–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw057>
3. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G. Multidimensional grouping of working conditions of the workers of thermal power. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; (1): 17–20. (in Russian)
4. Zakharenkov V.V., Kislitsyna V.V. Assessment of the risk to health of the workers of the coal thermal power plant due to the impact of production factors. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014; (1–2): 168–70. (in Russian)
5. Panaiotti E.A., Danilov I.P., Surzhikov D.V. The estimation of risk for development of diseases due to whole-body vibration exposure in the workers of turbine shops of thermal power stations. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskoy otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; (5–2): 90–3. (in Russian)
6. Agafonov A.A., Blashkova S.L., Dautov F.F. Risk factors for health workers shops of thermal power. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; (12–2): 215–8. (in Russian)
7. Kislitsyna V.V., Motuz I.Yu., Shtayger V.A. Features of the microclimate in the work places of workers in the fuel and energy complex. *Innovatsionnaya nauka*. 2016; (6–3): 188–9. (in Russian)
8. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. Health of able-bodied population and preservation of labour potential of Siberian Federal District. *Russian Journal Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013; (1): 6–10. (in Russian)
9. Minina V.I., Nelyubova Yu.A., Savchenko Ya.A., Timofeeva A.A., Astaf'eva E.A., Bakanova M.L., et al. Estimation of chromosome disorders in workers at coal thermal power plant. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(3): 149–54. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-3-149-154> (in Russian)
10. Savchenko Ya.A., Druzhinin V.G., Minina V.I., Glushkov A.N., Akhmat'yanova V.R., Ostap'tseva A.V., et al. Cytogenetic analysis of genotoxic effects in subjects employed in heat power industry. *Genetika*. 2008; 44(6): 746–50.
11. Celik M., Donbak L., Unal F., Yüzbasioğlu D., Aksoy H., Yılmaz S. Cytogenetic damage in workers from a coal-fired power plant. *Mutat. Res*. 2007; 627(2): 158–63. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.11.003>
12. García-Pérez J., Pollán M., Boldo E., Pérez-Gómez B., Aragonés N., Lope V., et al. Mortality due to lung, laryngeal and bladder cancer in towns lying in the vicinity of combustion installations. *Sci. Total Environ*. 2009; 407(8): 2593–602. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.12.062>
13. Bossé Y., Amos C.I. A decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2018; 27(4): 363–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-0794>
14. Sud A., Kinnersley B., Houlston R.S. Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives. *Nat. Rev. Cancer*. 2017; 17(11): 692–704. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.82>
15. Park S.L., Cheng I., Haiman C.A. Genome-wide association studies of cancer in diverse populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2018; 27(4): 405–17. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0169>
16. Sal'nikova L.E., Chumachenko A.G., Akaeva E.A., Kuznetsova G.I., Vesnina I.N., Lapteva N.Sh., et al. Somatic mutagenesis in human lymphocytes depending on genotypes for detoxification and oxidative response loci. *Russ. J. Genet*. 2010; 46(12): 1479–85. <https://doi.org/10.1134/S1022795410120112>
17. Santovito A., Cervella P., Chiarizio M., Meschiati G., Delsoglio M., Manitta E., et al. Relationships between cytokine (IL-6 and TGF-β1) gene polymorphisms and chromosomal damage in hospital workers. *J. Immunotoxicol*. 2016; 13(3): 314–23. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1076547>
18. Sokolova A.O., Timofeeva A.A., Astaf'eva E.A., Soboлева O.A. Contribution of the polymorphic variant of the *TGF-β* and *TP53* gene to the formation of chromosome damage in the Kuzbass miners. In: *Interdisciplinary Approaches in Biology, Medicine and Earth Sciences: Theoretical and Applied Aspects. Issue No. 19 [Mezhdistsiplinarnye podkhody v biologii, meditsine i nauках o Zemle: teoreticheskie i prikladnye aspekty. Vypusk № 19]*. Кемерово; 2018: 73–6 (in Russian)
19. Hemminki K., Frank C., Försti A., Musak L., Kazimirova A., Baranco-kova M., et al. Metabolic gene variants associated with chromosomal aberrations in healthy humans. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015; 54(4): 260–6. <https://doi.org/10.1002/gcc.22239>
20. Vodicka P., Musak L., Frank C., Kazimirova A., Vymetalkova V., Baranco-kova M., et al. Interactions of DNA repair gene variants modulate chromosomal aberrations in healthy subjects. *Carcinogenesis*. 2015; 36(11): 1299–306. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv127>
21. Savchenko Ya.A., Minina V.I., Bakanova M.L., Ryzhkova A.V., Soboлева O.A., Kulemin Yu.E., et al. Role of gene-gene interactions in the chromosomal instability in workers at coal thermal power plants. *Genetika*. 2018; 54(1): 91–102. <https://doi.org/10.1134/S1022795418010106>
22. Minina V.I., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Ostap'tseva A.V., Popova O.A., Shatalina I.V., et al. Investigation of the contribution of genetic polymorphism to the formation of individual genome sensitivity in workers engaged in heat and power engineering. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2011; 90(5): 30–2. (in Russian)
23. Li Y., Feng N.N., Zhang G.H., Wang Q., Hao Y.H., Zhang Y.N., et al. Polymorphisms in the p53 pathway genes and micronucleus occurrence in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2013; 26(6): 825–36. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0155-6>
24. Li X.L., Deng Q.F., Zhang X., Wang T., Chen Z.W., Bai Y.S., et al. Association and interaction of heat shock proteins B1 gene and tumor-suppressor protein p53 with chromosome damage levels among coke oven workers. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2016; 50(10): 900–6. (in Chinese)
25. Wang Y., Sun X., Fang L., Li K., Yang P., Du L., et al. Genomic instability in adult men involved in processing electronic waste in Northern China. *Environ. Int*. 2018; 117: 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.027>
26. Babyskina N.N., Malinovskaya E.A., Stakheeva M.N., Volkomarov V.V., Ufan'deev A.A., Slonimskaya E.M. Role of transforming growth factor TGF-β1 in pathogenesis of breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2010; (6): 63–70. (in Russian)
27. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G., Ziv Y., Vanagaite L., et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995; 268(5218): 1749–53. <https://doi.org/10.1126/science.7792600>
28. Heikkinen K., Rapakko K., Karppinen S.M., Erkkö H., Nieminen P., Winqvist R. Association of common ATM polymorphism with bilateral breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2005; 116(1): 69–72. <https://doi.org/10.1002/ijc.20996>
29. Kвачева Ю.Е. Морфологические типы радиации-индуцированной гибели гематопоетической ткани, ее биологическая сущность и значимость на различных этапах развития острого радиационного поражения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2002; 42(3): 287–92. (in Russian)
30. Thomas M., Kalita A., Labrecque S., Pim D., Banks L., Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol. Cell Biol*. 1999; 19(2): 1092–100. <https://doi.org/10.1128/mcb.19.2.1092>
31. Muranen T., Greco D., Fagerholm R., Kilpivaara O., Kämpjärvi K., Aittonmäki K., et al. Breast tumors from CHEK2 1100delC-mutation carriers: genomic landscape and clinical implications. *Breast Cancer Res*. 2011; 13(5): R90. <https://doi.org/10.1186/bcr3015>
32. Hungerford P.A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Technol*. 1965; 40(6): 333–8. <https://doi.org/10.3109/10520296509116440>
33. Carrano A.V., Natarajan A.T. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPENC publication no. 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutat. Res*. 1988; 204(3): 379–406. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(88\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(88)90036-5)
34. Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Lab Press; 1989.
35. Дружинин В.Г., Мокрушина Н.В., Минина В.И., Волков А.Н. Генотоксические эффекты в рабочих engaged in ore mining and processing. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2003; (12): 16–20. (in Russian)