

УДК 616-007-053.1

## ИЗОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ К ХИМИЧЕСКИМ КАНЦЕРОГЕНАМ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

<sup>1</sup>Глушков А.Н., <sup>1</sup>Красильникова К.С., <sup>1</sup>Поленок Е.Г., <sup>1</sup>Гордеева Л.А., <sup>2</sup>Костянко М.В.  
<sup>1</sup>ФГБУН Институт экологии человека Сибирского отделения РАН, Кемерово, e-mail: ihe@list.ru;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, e-mail: ihe@list.ru

Исследовали специфические иммунные реакции на химические канцерогены окружающей среды и стероидные гормоны у беременных женщин в норме и при наличии пороков развития у плода. Обнаружено, что у беременных женщин в норме образование антител к стероидным гормонам и химическим канцерогенам – взаимосвязанные процессы. При врождённых пороках развития плода взаимосвязи уровней антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону имеют характерные особенности: при повышении уровня IgA к бензо[а]пирену уровни IgG к бензо[а]пирену возрастают больше, а уровни IgG к прогестерону и эстрадиолу меньше, чем в норме. Эти различия особенно выражены при определённых полиморфных вариантах генов ферментов биотрансформации. При повышении уровня IgA к бензо[а]пирену у женщин с ВПРП имеет место наибольший рост IgG к бензо[а]пирену у гомозигот A/A и наименьший рост IgG к эстрадиолу и прогестерону при наличии аллеля С гена CYP1A2\*1F. Полученные результаты подтверждают ранее высказанное предположение о дисбалансе иммунных реакций на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики при тератогенезе.

**Ключевые слова:** антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, врождённые пороки развития плода, генетический полиморфизм, CYP, GST.

## IZOTIPIC FEATURES OF THE FORMATION OF ANTIBODIES TO CHEMICAL CARCINOGENES AND STEROID HORMONES IN PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL MALFORMATION OF THE FETUS

<sup>1</sup>Glushkov A.N., <sup>1</sup>Krasilnikova K.S., <sup>1</sup>Polenok E.G., <sup>1</sup>Gordeeva L.A., <sup>2</sup>Kostyanko M.V.  
<sup>1</sup>Institute of Human Ecology, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru;  
<sup>2</sup>Kemerovo State University, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru

The specific immune responses to chemical carcinogens of the environment and steroid hormones in pregnant women in norm and in the presence of defects in the fetus were investigated. It is revealed that pregnant women in norm formation of antibodies to steroid hormones and chemical carcinogens – interrelated processes. In congenital malformations of the fetus relationship levels of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone have characteristic features: with increasing IgA level to benzo[a]pyrene levels of IgG antibodies to benzo[a]pyrene increased more, and levels of IgG antibodies to progesterone and estradiol less than normal. These differences are especially pronounced in certain polymorphic variants of genes metabolizing enzymes. At higher levels of IgA to benzo[a]pyrene in women with congenital malformations of the fetus have the highest growth IgG to benzo [a] pyrene in homozygotes A/A and the smallest increase IgG estradiol and progesterone in the presence of C allele of the gene CYP1A2 \* 1F. The obtained results confirm previous assumption about the disbalance of immune responses in low-molecular kseno- and endobiotics at teratogenesis.

**Keywords:** antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, congenital malformation of the fetus, genetic polymorphism, CYP, GST.

Химические канцерогены окружающей среды и эндогенные стероиды, будучи низкомолекулярными органическими соединениями, не способны индуцировать синтез специфических антител (АТ). Однако под действием ферментов биотрансформации фазы (СУР) они превращаются в реактивные метаболиты, которые образуют аддукты с макромолекулами – ДНК и белками. Инактивацию и выведение из организма реактивных метаболитов обеспечивают ферменты II фазы биотрансформации, в том числе GST.

Аддукты низкомолекулярных ксено- и эндобиотиков, в частности бензо[а]пирена (БП) и эстрагенов, обнаружены в различных тканях человека, в частности, в плаценте [13], а также в сыворотке крови беремен-

ных женщин, плодов и новорожденных детей [10, 12, 14]. Выявлены ассоциации генетических полиморфизмов CYP и GST с количеством аддуктов, в том числе в сыворотке крови беременных женщин и плодов [15]. В ответ на образование аддуктов иммунная система реагирует синтезом гаптен-специфических АТ. АТ к БП, эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ) обнаружены в сыворотках крови беременных женщин, в том числе при врождённых пороках развития плода (ВПРП) и при привычном невынашивании беременности [1, 4, 5].

В многочисленных экспериментах in vitro и in vivo показано, что АТ к химическим канцерогенам способны модулировать их проникновение из окружающей среды через поверхностный эпителий в кровь и рас-

пределение по разным органам [7, 9]. В свою очередь индукция АТ к стероидным гормонам приводит к повышению их содержания в сыворотке крови, нарушению эндокринной регуляции беременности и её прерыванию [6, 8].

Поэтому весьма вероятно, что АТ к химическим канцерогенам и стероидным гормонам, обнаруженные у женщин в естественных условиях, принимают участие в процессе тератогенеза и вынашивании беременности.

Цель настоящего исследования – выявить особенности взаимосвязи образования АТ к стероидным гормонам (АТ-ЭС и АТ-ПГ) с АТ к химическим канцерогенам (АТ-БП) у беременных женщин, в том числе при ВПРП.

### Материалы и методы

#### Описание исследуемых групп.

Исследовали сыворотки венозной крови 282 беременных женщин, находящихся во II триместре беременности (13-27 недель гестации). По результатам УЗИ, у 101 женщины выявлены ВПРП, преобладали пороки сердечно-сосудистой (23,4%), моче-выделительной (20,6%), центральной нервной (18,3%), костно-мышечной систем (15,8%), а также множественные ВПРП (12%). Средний возраст в группе составил 26,4±4,8 лет. 186 беременных женщин, являющихся условно здоровыми, были отнесены в группу сравнения. Средний возраст – 27,5±5,2 лет.

#### Исследования антител.

АТ к БП, ЭС и ПГ определяли методом неконкурентного ИФА в собственной модификации с использованием конъюгатов БП, ЭС и ПГ с бычьим сывороточным альбумином (БСА) [2]. В лунки полистирольных иммунологических планшетов вносили по 100 мкл конъюгата гаптен-БСА в концентрации 2 мкг/мл и инкубировали при температуре 25°C в течении ночи. Для оценки фонового связывания с белком в отдельные лунки вносили неконъюгированный БСА. Для определения АТ к БП, ЭС и ПГ сыворотку крови разводили 1:20 (для IgA-АТ) и 1:100 (для IgG-АТ) блокирующим раствором. Связавшиеся АТ выявляли с помощью кроличьих АТ против IgG человека, меченых пероксидазой хрена («Sigma», Германия). Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм.

Уровень АТ, специфичных к БП и стероидным гормонам, определяли по формулам:

$$AT-X = (OD(X-BCA) - OD(BCA)) / OD(BCA),$$

где OD – значение оптической плотности в соответствующих лунках, X – БП, ЭС или ПГ соответственно.

#### Исследование полиморфных вариантов генов детоксикации.

Используемые тест-системы для молекулярно-генетического анализа SNP- полиморфизма гена *CYP1A2* (-163 A → C) и полиморфизмов *GSTM1*(del) и *GSTT1*(del) были разработаны в ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск).

Исследование полиморфного варианта *CYP1A2\*1F* проводили с помощью ПЦР/ПДРФ анализа, а

*GSTM1*(del) и *GSTT1*(del) – методом мультиплексной RealTime ПЦР, как описано ранее [3]. Гетерозиготы по мутации (генотип «+/0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»). Отсутствие функциональной активности ферментов II фазы детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* является следствием обширной делеции в соответствующем гене [11].

#### Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку данных, в том числе корреляционный и регрессионный анализ, проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. С использованием критерия Шапиро-Уилка был выявлен ненормальный характер распределения выборки и в дальнейшем оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни и критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса для непрерывной вариации.

### Результаты и обсуждения

В ответ на воздействие химических канцерогенов окружающей среды и образования их аддуктов в эпителии бронхов и желудочно-кишечного тракта иммунная система реагирует в первую очередь индукцией IgA-АТ. О выраженности местной иммунной реакции можно судить по уровню сывороточных гаптен-специфических IgA-АТ. Очевидно, что дальше развивается системный иммунный ответ – индукция IgG-АТ.

С использованием регрессионного анализа исследовали взаимосвязи уровней IgG-АТ к БП и стероидным гормонам с уровнями IgA-АТ к БП. Результаты выражали в виде уравнений общего вида  $y = a \times x + b$ , где  $x$  – уровни IgA-БП,  $y$  – уровни IgG-БП, IgG-ЭС и IgG-ПГ; коэффициент  $a$  показывает, как изменяется  $y$  при изменении  $x$ .

Выяснилось, что между исследуемыми показателями действительно имеются статистически достоверные линейные взаимосвязи разной степени выраженности (коэффициенты корреляции  $r = 0,35 - 0,7$ ). Результаты представлены в табл. 1-4.

При анализе искомым взаимосвязей в двух сравниваемых группах без учёта ассоциации с генетическими полиморфизмами *CYP* и *GST* обнаружили следующее (табл.1). У женщин с ФБ коэффициент  $a$  в уравнении регрессии, описывающем взаимосвязь уровней IgG-ЭС и IgA-БП, больше, чем значение  $a$  во взаимосвязях IgG-БП/IgA-БП и IgG-ПГ/IgA-БП (соответственно: 0,62; 0,49; 0,35). Это означает, что при повышении уровня IgA-БП образование IgG-ЭС происходит более интенсивно, чем IgG-БП и IgG-ПГ. У женщин с ВПРП коэффициент  $a$  в уравнении IgG-БП/IgA-БП значительно больше, а в уравнениях IgG-ЭС/IgA-БП и IgG-ПГ/IgA-БП меньше, чем в норме. Эти различия наглядно продемонстрированы на рис.1.

Таблица 1

Взаимосвязи уровней IgG-АТ к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону с уровнями IgА-АТ к бензо[а]пирену у женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врождёнными пороками развития плода (ВПРП)

АТ		ФБ		ВПРП	
<i>x</i>	<i>y</i>	<i>r</i> ( <i>p</i> )	$y=a \times x+b$	<i>r</i> ( <i>p</i> )	$y=a \times x+b$
IgА-БП	IgG-БП	0,39(0,00001)	$y=0,49x+1,07$	0,64(0,00001)	$y=0,87x+0,24$
IgА-БП	IgG-ЭС	0,35(0,00001)	$y=0,62x+0,45$	0,55(0,00001)	$y=0,44x+0,57$
IgА-БП	IgG-ПГ	0,35(0,00001)	$y=0,35x+0,45$	0,5(0,00001)	$y=0,19x+0,78$

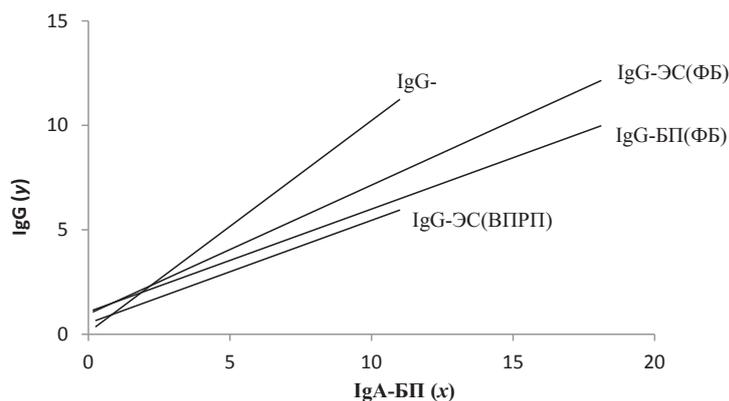


Рис. 1. Зависимость уровней IgG-антител к бензо[а]пирену и эстрадиолу от уровней IgА-антител к бензо[а]пирену у женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врождёнными пороками развития плода (ВПРП)

Различия между группами особенно выражены при определённых генетических вариантах ферментов биотрансформации. Например, у гомозигот *A/A* гена *CYP1A2\*1F* при наличии ВПРП значение *a*

в 5 раз больше, чем в норме (соответственно 1,76 и 0,35), и в 4 раза больше при отсутствии делеции в гене *GSTM1* (1,03 и 0,24) в уравнениях регрессии между IgG-БП и IgА-БП (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязи уровней IgG-АТ к бензо[а]пирену (*y*) с уровнями IgА-АТ к бензо[а]пирену (*x*) у женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врождёнными пороками развития плода (ВПРП) при различных полиморфных вариантах генов ферментов биотрансформации

Генотип	ФБ		ВПРП	
	<i>r</i> ( <i>p</i> )	$y=a \times x+b$	<i>r</i> ( <i>p</i> )	$y=a \times x+b$
1. <i>CYP1A2*1F</i> <i>A/A</i> <i>C/A+C/C</i>	0,35(0,001) 0,45(0,00015)	$y=0,35x+1,34$ $y=,43x+1,18$	0,67(0,00001) 0,64(0,0003)	$y=1,76x-1,49$ $y=0,63x+0,61$
2. <i>GSTT1</i> «+» <i>GSTT1</i> «0/0»	0,38(0,00001) 0,46(0,0042)	$y=0,36x+1,05$ $y=0,82x+1,4$	0,6(0,00001) 0,64(0,00002)	$y=0,74x+0,69$ $y=0,35x+0,83$
3. <i>GSTM1</i> «+» <i>GSTM1</i> «0/0»	0,35(0,0009) 0,41(0,00003)	$y=0,24x+1,39$ $y=0,56x+1,06$	0,7(0,00001) 0,54(0,00005)	$y=1,03x-0,14$ $y=0,73x+0,58$

Особенно интересны различия внутри обследованных групп между носителями разных вариантов одного гена. Например, у женщин с ФБ при делеции *GSTM1* значение *a* в 7 раз выше, чем у женщин без делеции в уравнениях регрессии между IgG-ЭС и IgА-

БП (табл. 3) и между IgG-ПГ и IgА-БП (табл. 4). У женщин с ВПРП – гомозигот *A/A* *CYP1A2\*1F* значения *a* в 2-3 раза выше, чем при наличии аллели *C*, при анализе взаимосвязей IgG-БП, IgG-ЭС и IgG-ПГ с IgА-БП (табл. 2-4).

**Таблица 3**

Взаимосвязи уровней IgG-АТ к эстрадиолу (y) с уровнями IgA-АТ к бензо[а]пирену (x) у женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врождёнными пороками развития плода (ВПП) при различных полиморфных вариантах генов ферментов биотрансформации

Генотип	ФБ		ВПП	
	r(p)	y=a×x+b	r(p)	y=a×x+b
1.CYP1A2*1F A/A C/A+C/C	0,37(0,0005) 0,35(0,0005)	y=0,48x+1,32 y=0,62x+0,86	0,68(0,00001) 0,44(0,0047)	y=0,79x-0,05 y=0,27x+0,86
2.GSTT1 «+» GSTT1 «0/0»	0,33(0,00005) 0,45(0,005)	y=0,58x+0,74 y=0,54x+1,99	0,56(0,00002) 0,51(0,0011)	y=0,36x+0,79 y=0,86x-0,32
3.GSTM1 «+» GSTM1 «0/0»	0,19(0,046) 0,41(0,000039)	y=0,08x+1,7 y=0,6x+1,21	0,62(0,00001) 0,45(0,0003)	y=0,59x+0,22 y=0,4x+0,79

**Таблица 4**

Взаимосвязи уровней IgG-АТ к прогестерону (y) с уровнями IgA-АТ к бензо[а]пирену (x) у женщин с физиологической беременностью (ФБ) и с врождёнными пороками развития плода (ВПП) при различных полиморфных вариантах генов ферментов биотрансформации

Генотип	ФБ		ВПП	
	r(p)	y=a×x+b	r(p)	y=a×x+b
1.CYP1A2*1F A/A C/A+C/C	0,34(0,0017) 0,38(0,0002)	y=0,21x+0,75 y=0,38x+0,29	0,67(0,00001) 0,41(0,008)	y=0,48x+0,01 y=0,13x+0,47
2.GSTT1 «+» GSTT1 «0/0»	0,35(0,00003) 0,44(0,006)	y=0,33x+0,32 y=0,24x+1,02	0,57(0,00003) 0,42(0,0037)	y=0,18x+0,57 y=0,43x+0,16
3.GSTM1 «+» GSTM1 «0/0»	0,17(0,106) 0,46(0,00006)	y=0,06x+0,99 y=0,46x+0,23	0,57(0,00008) 0,45(0,0013)	y=0,3x+0,58 y=0,2x+0,67

Таким образом, получены подтверждения предположений [1] о том, что:

- Образование АТ к низкомолекулярным органическим ксено- и эндобиотикам в естественных условиях у человека – взаимосвязанные процессы;

- В норме эти процессы сбалансированы определённым образом (в частности, при беременности состояние иммунологического баланса описывается вышеприведёнными уравнениями регрессии);

- При нарушениях адаптации организма к генотоксическим ксенобиотикам имеет место иммунологический дисбаланс (в частности, при тератогенезе это явление описывается характерными уравнениями регрессии);

- Состояние иммунологической адаптации и дисбаланса ассоциированы с определёнными вариантами ферментов биотрансформации низкомолекулярных органических соединений.

*Работа выполнена в рамках проекта № 59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН и поддержка грантом программы «УМНИК» по Кемеровской области.*

*Авторы благодарят сотрудников лаборатории иммуногенетики ИЭЧ СО РАН О.С. Попову, И.В. Шаталину за техническую поддержку настоящей работы.*

**Список литературы**

1. Глушков А.Н. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону и генетический полиморфизм CYP1A2\*1F, GSTT1и GSTM1 у беременных женщин с врождёнными пороками развития плода / А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, Л.А. Гордеева, О.С. Попова, И.В. Шаталина, А.Е. Шуртов, М.В. Костянко // Российский иммунологический журнал. – 2012. – № 6(15), Т.2. – С.162-169.
2. Глушков А.Н. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, Я.А. Гавченко, М.Л. Баканова, В.И. Минина, С.А. Мун, С.А. Ларин, М.В. Костянко // Российский иммунологический журнал. – 2011. – №5(14), Т.1. – С.39-44.
3. Гордеева Л.А. Сочетание материнских полиморфизмов CYP1A2\*1F и GST при врождённых пороках развития у плода и новорожденных / Л.А. Гордеева, О.А. Глушкова, Н.А. Ермоленко, О.С. Попова, Ю.В. Гареева, А.В. Шаталин, Е.Н. Воронина, В.И. Минина, А.В. Остапцева, Т.А. Симонова, И.М. Сутулина, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков // Медицинская генетика. – 2011. – №11. – С.9-15.
4. Менжинская И.В. Антипрогестероновые антитела в клинике первичной потери беременности / И.В. Менжинская, К.А. Гладкова, В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих // Иммунология. – 2008. – №1. – С.34-37.

5. Поленок Е.Г. Антитела к ксено- и эндобиотикам у женщин с привычным невынашиванием беременности / Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, М.В. Костяно, А.Н. Глушков // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – Т. 11. – №5(2). – С. 475-477.
6. Bourtourault M. Effects of simultaneous active immunization against 17 beta-estradiol and testosterone on pituitary and ovarian function in rat / M. Bourtourault, V. Shacoori, J. Guerin, B. Saiag, B. Rault // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1991. – №72(3). – P.273-284.
7. Cernohorska H. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene / H. Cernohorska, S. Klimesova, L. Lepsa, P. Jinoch, A. Milcova, J. Schmuczerova, J. Topinca, J. Labaj // Mut. Res. – 2012. – №742. – P.2-10.
8. Ching-Fong Chang. Increase luteinizing hormone secretion and ovarian function in heifers actively immunized against estrogen and progesterone / Ching-Fong Chang, A.J. Roberts, J.J. Reeves // J. Anim. Sci. – 1987. – № 65. – P. 771-776.
9. De Buck S.S. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers / S.S. De Buck, P. Augustijns, C.P. Muller // J. Pharmacol. Experim. Therap. – 2005. – №313(2). – P.640-646.
10. Hatch N.C. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in spontaneously aborted fetal tissue / N.C. Hatch, D. Warburton, R.M. Santella // Carcinogenesis. – 1990. – №11(9). – P.1673-1675.
11. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – №45. – P.51-88.
12. Kelvin E.A. Modulation of the effect of prenatal PAHexposure on-DNA adducts in cord blood plasma antioxidants / E.A. Kelvin, S. Edwards, W. Jedrychowski, R.L. Schleicher, D. Camann, D. Tang, F.P. Perera // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009. – P.2262-2268.
13. Manchester D.K. Synchronic fluorescence spectroscopic, immunoaffinity chromatographic and 32P-postlabeling analysis of human placental DNA known to contain benzo[a]pyrene-diol epoxide adducts / D.K. Manchester, V.L. Wilson, I.-C. Hsu, J.-S. Choi // Carcinogenesis. – 1990. – №11. – Vol.4. – P.553-559.
14. Perera F.P. DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China / F.P. Perera, D. Tang, R.M. Whyatt, S.A. Lederman, W. Jedrychowski // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – №14. – P.709-714.
15. Whyatt R.M. Association between Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA Adduct Levels in Maternal and Newborn White Blood Cells and Glutathione S-transferase P1 and CYP1A1 Polymorphisms / R.M. Whyatt, F.P. Perera, W. Jedrychowski, R.M. Santella // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. – 2000. – №9. – P.207-212.
1. Glushkov A.N., Krasilnikova K.S., Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Gordeeva L.A., Popova O.S., Shatalina I.V., Shutrov A.E., Kostyanko M.V., Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal, 2012, Vol. 6(15), no.2, pp.162-169.
2. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Y.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostyanko M.V., Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal, 2011, Vol. 5(14), no. 1, pp.39-44.
3. Gordeeva L.A., Glushkova O.A., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva U.V., Shatalina I.V., Voronina E.N., Minina V.I., Ostapceva A.V., Simonova T.A., Sutulina I.M., Filipenko M.L., Glushkov A.N., Meditsinskaya genetika, 2011, no.11, pp. 9-15.
4. Menzhinskaya I.V., Gladkova K.A., Sidel'nikova V.M., Suih G.T., Immunologiya, 2008, no.1, pp.34-37.
5. Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Kostyanko M.V., Glushkov A.N., Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN, 2009, Vol.11, no. 5(2), pp. 475-477.
6. Bourtourault M., Shacoori V., Guerin J., Saiag B., Rault B., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol, 1991, no. 72(3), pp. 273-284.
7. Cernohorska H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmuczerova J., Topinca J., Labaj J., Mut. Res, 2012, no. 742, pp. 2-10.
8. Ching-Fong Chang, Roberts A.J., Reeves J.J., J. Anim. Sci, 1987, no.65, pp.771-776.
9. De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P., J. Pharmacol. Experim. Therap., 2005, no. 313(2), pp. 640-646.
10. Hatch N.C., Warburton D., Santella R.M., Carcinogenesis, 1990, no. 11(9), pp. 1673-1675.
11. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2005, no. 45, pp.51 – 88.
12. Kelvin E.A., Edwards S., Jedrychowski W., Schleicher R.L., Camann D., Tang D., Perera F.P., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2009, pp.2262-2268.
13. Manchester D.K., Wilson V.L., Hsu I.-C., Choi J.-S., Carcinogenesis, 1990, Vol. 11, no. 4, pp. 553-559.
14. Perera F.P., Tang D., Whyatt R.M., Lederman S.A., Jedrychowski W., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2005, no. 14, pp. 709-714.
15. Whyatt R.M., Perera F.P., Jedrychowski W., Santella R.M., Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2000, no. 9, pp. 207-212.

#### Рецензенты:

Лавряшина М.Б., д.б.н., профессор кафедры генетики биологического факультета ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово;

Неверова О.А., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией экологического биомониторинга ФГБУН Институт экологии человека Сибирского отделения РАН, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.