

# Интоксикация и здоровье работников

© ЧЕРНЯК Ю.И., 2018

УДК 615.916\*149: 616.153.96-001.16

Черняк Ю.И.

## ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ CYPs И GSTs ГЕНОВ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПАРОВ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

**Введение.** В работе исследовали ассоциацию полиморфных локусов генов системы биотрансформации ксенобиотиков с формированием хронической ртутной интоксикации (ХРИ) в когорте бывших работников производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути.

**Материал и методы.** Полиморфные варианты CYP1A1 (+462Ile/Val, rs1048943), CYP1A2\*F (-163C/A, rs762551), CYP2E1 (+1053C/T, rs2031920), GSTM1 и GSTT1 генов изучены у 120 мужчин, распределённых в две группы: группа 1 (n = 46) – стажированные работники, контактировавшие с ртутью и не имеющие диагноза ХРИ, группа 2 (n = 74) – больные в отдалённом периоде ХРИ. Использовали точный критерий Фишера (двусторонний тест) для оценки различий между группами по частотам аллелей и генотипов, а также логистическую регрессию для обнаружения ассоциаций изученных полиморфных локусов с ХРИ для четырёх видов генетических моделей.

**Результаты.** Выявлена повышенная частота (p = 0,01) носительства IleVal гетерозиготы в группе стажированных работников относительно пациентов с диагнозом ХРИ, а также обратная ассоциация IleVal-CYP1A1 (+462Ile/Val) генотипа с развитием ХРИ (OR = 0,10, 95 % CI 0,02-0,48, p < 0,001) на фоне отсутствия в когорте носителей ValVal гомозиготы. Такие данные указывают на то, что IleVal генотип является маркером устойчивости к формированию заболевания.

**Обсуждение.** Результаты обсуждаются в контексте гипотезы о способности CYP3A генов модифицировать ответ на воздействие метилртути на раннем этапе развития нервной системы.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о возможной заинтересованности полиморфного локуса CYP1A1 (+462Ile/Val) в механизмах формирования и прогрессирования ХРИ, что будет способствовать выработке критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития этого заболевания.

**Ключевые слова:** ртуть; хроническая ртутная интоксикация; цитохром P450 (CYP); глутатион-S-трансфераза (GST); полиморфизм генов.

**Для цитирования:** Черняк Ю.И. Полиморфные локусы CYPs и GSTs генов у лиц, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути. Гигиена и санитария. 2018; 97(10): 921-924. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-921-924>

**Для корреспонденции:** Черняк Юрий Ильич, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: [yuri\\_chernyak@hotmail.com](mailto:yuri_chernyak@hotmail.com)

Chernyak Yu.I.

POLYMORPHIC CYPs AND GSTs GENES' LOCI IN WORKERS EXPOSED TO CHRONIC MERCURY VAPOR EXPOSURE

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

**Introduction.** The study investigated the association between polymorphic loci of xenobiotics biotransformation genes and the development of the chronic mercury intoxication (CMI) in a cohort of 120 former male workers of caustic soda production plant, who had been chronically exposed to mercury vapor.

**Material and methods.** The polymorphic variants of CYP1A1 (+462Ile/Val, rs1048943), CYP1A2\*F (-163C/A, rs762551), CYP2E1 (+1053C/T, rs2031920), GSTM1 and GSTT1 genes were studied. The workers were divided into two groups: group 1 included 46 subjects who had contact with mercury but without the diagnosis of CMI; group 2 consisted of 74 patients in the remote period of CMI. Two-tailed Fisher's exact test was used to estimate group differences in allele and genotype frequencies, as well as the logistic regression analysis for 4 genetic models to detect associations of studied polymorphic loci along with the development of CMI.

**Results.** The prevalence of IleVal heterozygote in group of workers without the disease (group 1, n = 46) was found to be higher (p = 0.01) if compared to patients with CMI diagnosis (group 2, n = 74), and there was revealed also the inverse association between IleVal-CYP1A1 (+ 462Ile/Val) genotype and the development of CMI (OR = 0.10, 95% CI 0.02-0.48, p < 0.001). The lack of carriers of ValVal homozygotes in the examined cohort was determined. Such data show the IleVal genotype to be a marker of resistance to disease development.

**Conclusion.** The obtained results indicate that the polymorphic locus CYP1A1 (+ 462 Ile/Val) could be significant in the mechanisms of CMI development which promotes the search for effective criteria for assessing individual's susceptibility and the risk of the development of this pathology.

**Keywords:** mercury; chronic mercury intoxication; cytochrome P450 (CYP); glutathione-S-transferase (GST); genetic polymorphism.

**For citation:** Chernyak Yu.I. Polymorphic *CYPs* and *GSTs* genes' loci in workers exposed to chronic mercury vapor exposure. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(10): 921-924. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-921-924>

**For correspondence:** Yuri I. Chernyak, MD, Ph.D., DSc, Leading researcher of the Laboratory of Immunological, biochemical, molecular and genetic research of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: [yuri\\_chernyak@hotmail.com](mailto:yuri_chernyak@hotmail.com)

**Information about authors:** Chernyak Yu.I., <http://orcid.org/0000-0001-9641-0327>.

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

*Acknowledgment.* The author is grateful to A. P. Merinova for technical assistance, clinic staff - for organizing the survey and the formation of groups. The study had no sponsorship. Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Два предприятия Иркутской области длительное время использовали технологию ртутного электролиза для производства каустика. На первом из них в г. Усолье-Сибирское эта технология применялась с 1943 по 1998 г., на втором предприятии в г. Саянске – с 1979 по 2006 г. При переходе на новую технологию производства не были решены накопившиеся проблемы. Прежде всего, это касается предприятия в Усолье-Сибирском, где значительное количество металлической ртути и заражённого ею шлама остались на промышленной площадке неработающего в настоящее время цеха. До сих пор не в полной мере реализован план демеркуризации объекта, под которым образовалось «ртутное озеро», содержащее по некоторым оценкам до 100 тонн металлической ртути. Токсичное вещество с грунтовыми водами продолжает поступать в Ангару (Братское море) и в виде метилртути включаться в пищевые цепочки их обитателей и прибрежного населения.

Длительное наблюдение за работниками этих предприятий позволило сформировать когорту из пациентов с диагнозом профессиональная хроническая ртутная интоксикация (ХРИ), у которых выявлено прогрессирование тяжести клинических проявлений интоксикации и формирование тяжёлого органического поражения головного мозга уже после прекращения контакта с токсикантом. Отмечалось, что патогенез этих процессов в отдалённом периоде ХРИ остаётся недостаточно изученным [1].

Система биотрансформации липофильных ксенобиотиков состоит из двух функционально сопряжённых фаз: энзиматической биотрансформации при участии цитохром Р450-зависимых монооксигеназ (фаза 1), а также конъюгации реактивных метаболитов и гидрофильных соединений (фаза 2). Нарушение согласования между фазами рассматривается как один из общих механизмов токсичности, приводящих к изменению гомеостаза и развитию патологических процессов [2]. Основная локализация метаболизма ксенобиотиков – печень, однако цитохром Р450 (CYPs) обнаружен и в других органах, в том числе в головном мозге [3]. CYPs, в частности, определяют активацию и повреждение нервных клеток в процессе биотрансформации эндогенных и экзогенных субстратов, включая лекарственные препараты, диффундирующие через гематоэнцефалический барьер [4, 5]. Установлено, что отделы мозга отличаются многообразием локализации CYPs, выраженной вариабельностью их экспрессии. Изоформы фермента участвуют в регуляции нейротрансмиттеров, стероидов, эйкозаноидов, простагландинов и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, установлена их значимая роль в патогенезе нейродегенеративных и психических заболеваний [4–8].

Ранее в связанной выборке пациентов с диагнозом ХРИ было установлено угнетение цитохром Р450-зависимых монооксигеназ, позволившее предположить, что развитие заболевания реализуется, в т. ч. за счёт ингибирования в головном мозге CYPs, катализирующих регуляцию эндогенных субстратов [9]. Такое заключение основывалось на том, что ртуть вызывает прямую деградацию гема [10]. По мнению Ravindranath and Strobel (2013), мозг обладает уникальным набором CYPs, которые катализируют метаболизм субстратов через пути, существенно отличающиеся от свойственных печени. Это может свидетельствовать о том, что прямая экстраполяция результатов для печени на мозг не очевидна [8].

Вариабельность ответа на повреждающее воздействие ртути в определенной степени обусловлена полиморфизмом генов. Авторы Llor et al. (2015) предположили, что полигенные особенности могут быть причиной того, что пока не идентифицированы ключевые гены, модифицирующие кинетику и токсичность ртути [11]. Наиболее часто исследовались гены, связанные с метаболизмом глутатиона [12, 13]. В частности, показано, что делеционные генотипы *GSTs* (глутатион-S-трансфераз, фаза 2) являются фактором риска, повышающим восприимчивость к воздействию ртути [13].

Цель работы заключалась в исследовании ассоциации полиморфных локусов генов системы биотрансформации ксенобиотиков с формированием ХРИ у бывших рабочих, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути.

## Материал и методы

На базе клиники Института обследованы 120 мужчин (бывших работников производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути), которые были распределены в две группы: группа 1 ( $n = 46$ ) – стажированные работники, контактировавшие с ртутью и не имеющие диагноза ХРИ, группа 2 ( $n = 74$ ) – больные в отдалённом периоде ХРИ. Данные о загрязнении ртутью воздуха рабочей зоны и её содержании в биосубстратах работников предприятий, а также результаты клинических обследований обобщены нами ранее [14]. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в обследовании.

Для исследования полиморфных локусов генов *CYP1A1* (+4621C/T, rs1048943), *CYP1A2*\*F (-163C/A, rs762551), *CYP2E1* (+1053C/T, rs2031920), *GSTM1*, *GSTT1* использовали венозную кровь. Забор образцов крови выполнялся по стандартной процедуре в вакутейнеры с K<sub>2</sub> ЭДТА, образцы хранили при температуре 70°C. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (Москва, Россия). Последовательно выполняли ПЦР в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) и анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Для генотипирования использовали праймеры, синтезированные фирмой «Медиген» (Новосибирск, Россия), эндонуклеазы рестрикции от Fermentas/Thermo Fisher Scientific (Литва). Структура праймеров, типы рестриктаз и условия проведения амплификации описаны в соответствующих работах [15–18]. Электрофорез осуществляли в 1,5%-ом агарозном или 7,5%-ом полиакриламидном геле (*CYP1A1*), результаты реакций оценивали в проходящем УФ-свете после окрашивания этидием бромидом.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA) и программы SNPStats [19]. Использовали  $\chi^2$ -тест для проверки соответствия равновесию Харди – Вайнберга. Различия между группами по частотам аллелей и генотипов оценивали с помощью точного критерия Фишера (двусторонний тест). Логистическую регрессию выполняли для выявления ассоциаций изученных полиморфных локусов с ХРИ для нескольких генетических моделей – рецессивной, доминантной, аддитивной и кодоминантной. Результаты анализа представляли в виде отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала (CI) и точного уровня значимости  $p$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят как  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты обследования представлены в табл. 1. Распределение частот генотипов для изученных полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в обеих группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Анализ полученных данных позволил выявить значимые различия между группами работников по частоте генотипов локуса Ile462Val гена *CYP1A1*. Это характеризовалось как повышенной частотой носительства IleVal гетерозиготы ( $p = 0,01$ ) в группе стажированных работников (10; 21,7%) по сравнению с таковыми с диагнозом ХРИ (2; 2,7 %), так и большей частотой IleIle генотипа ( $p = 0,01$ ) в группе пациентов с ХРИ (72; 97,3%) по сравнению с группой 1 (36; 78,3%). Следует отметить, что 72 из 74 пациентов с диагнозом ХРИ (группа 2) были носителями IleIle генотипа. Значимых отличий в распределении частот генотипов полиморфных локусов *CYP1A2\*F* (-163C/A) и *CYP2E1* (+1053C/T) не обнаружено. При этом не выявлено носителей гомозигот из редких аллелей для локусов *CYP1A1* (+462Ile/Val) и *CYP2E1* (+1053C/T).

Изучение распределения частот генотипов *GSTM1* и *GSTT1* генов в обследованных группах не обнаружило значимых различий. Следует отметить тенденцию к повышению ( $p = 0,090$ ) носительства делеционного генотипа *GSTM1* гена в группе пациентов с диагнозом ХРИ (13; 17,6%) относительно группы стажированных работников (6; 13%).

Анализ результатов исследования с помощью логистической регрессии для изученных локусов был существенно ограничен (табл. 2). Только для локуса *CYP1A2\*F* (-163C/A) могли быть рассчитаны три основные генетические модели, которые не были статистически значимы. Отсутствие носителей редких гомозигот для локусов *CYP1A1* (+462Ile/Val) и *CYP2E1* (+1053C/T) позволило рассмотреть только кодоминантные генетические модели (сравнение гетерозигот с частыми гомозиготными генотипами). При этом установлена обратная ассоциация IleVal-*CYP1A1* (+462Ile/Val) генотипа с ХРИ ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,10$ , 95%  $CI$  0,02–0,48). Регрессионный анализ не выявил значимой ассоциации с ХРИ для полиморфного локуса *CYP2E1* (+1053C/T).

## Обсуждение

Центральная нервная система является мишенью токсического воздействия ртути [20]. Было выдвинуто предположение, что различия в чувствительности к воздействию паров металлической ртути и формирование ХРИ могут зависеть от генотипов полиморфных локусов генов системы биотрансформации ксенобиотиков. Имеются доказательства функциональной важности участия ряда изоформ цитохрома P450, преимущественно локализованных в нейронах головного мозга, в метаболизме ксенобиотиков и эндогенных соединений [5, 8, 21]. В том числе к ним относятся изученные в настоящей работе *CYP1A1* и *CYP2E1*. Проведённое исследование полиморфных вариантов пяти генов позволило установить ассоциацию ХРИ с локусом *CYP1A1* (+462Ile/Val) и показать, что гетерозиготный генотип IleVal является маркером устойчивости к формированию заболевания. На это указывала как повышенная частота носительства IleVal гетерозиготы ( $p = 0,01$ ) в группе стажированных работников относительно пациентов с диагнозом ХРИ, так и обратная ассоциация IleVal-*CYP1A1* (+462Ile/Val) генотипа с ХРИ ( $OR = 0,10$ ;  $p < 0,001$ ). Принципиально, что различия в распределении генотипов у пациентов с диагнозом ХРИ оценивались относительно другой хронически экспонированной группы парам ртути группы.

Полученные результаты интересны в контексте работы Rand M.D. et al. с использованием разных штаммов *Drosophila* [22]. Авторы предположили, что *CYP3A* полиморфизмы с компенсирующей ингибирующей действие MeHg повышенной экспрессией *CYP3A* могут поддерживать уровень активности СУР, необходимый для нормального развития нервной системы. Позднее Llor S. и соавт. проанализировали влияние трёх функциональных геноти-

## Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов

| Ген (полиморфный локус),<br>генотипы | Группа 1<br>(n = 46) |      | Группа 2<br>(n = 74) |      | p*    |
|--------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-------|
|                                      | абс.                 | %    | абс.                 | %    |       |
| CYP1A2*F (-163C/A):                  |                      |      |                      |      |       |
| AA                                   | 19                   | 41,3 | 37                   | 50,0 | 0,452 |
| AC                                   | 23                   | 50,0 | 34                   | 45,9 | 0,709 |
| CC                                   | 4                    | 8,7  | 3                    | 4,1  | 0,426 |
| CYP1A1 (+462Ile/Val):                |                      |      |                      |      |       |
| IleIle                               | 36                   | 78,3 | 72                   | 97,3 | 0, 01 |
| IleVal                               | 10                   | 21,7 | 2                    | 2,7  |       |
| ValVal                               | 0                    | 0    | 0                    | 0    |       |
| CYP2E1 (+1053C/T):                   |                      |      |                      |      |       |
| c1c1                                 | 44                   | 95,7 | 69                   | 93,2 | 0,706 |
| c1c2                                 | 2                    | 4,3  | 5                    | 6,8  |       |
| c2c2                                 | 0                    | 0    | 0                    | 0    |       |
| GSTM1:                               |                      |      |                      |      |       |
| GSTM1(++) / GSTM1(+/-)               | 40                   | 87,0 | 61                   | 82,4 | 0,090 |
| GSTM1(--)                            | 6                    | 13,0 | 13                   | 17,6 |       |
| GSTT1:                               |                      |      |                      |      |       |
| GSTT1(++) / GSTT1(+/-)               | 20                   | 43,5 | 45                   | 60,8 | 0,613 |
| GSTT1(--)                            | 26                   | 56,5 | 29                   | 39,2 |       |

Примечание. \* – точный критерий Фишера;  $df = 2$ .

пов *CYP3A* генов (по одному для *CYP3A7*, *CYP3A5* и *CYP3A4*) на ассоциации между пренатальным воздействием MeHg и развитием нервной системы более чем 2500 детей [23]. Авторами была выявлена значимая ассоциация между ртутью в крови пуповины и ментальным индексом развития у носителей *CYP3A7* и *CYP3A5* генотипов с редкими аллелями. По их мнению, результаты исследования поддерживают гипотезу, высказанную в работе [22]. При этом практически не обсуждаются механизмы, каким образом *CYP3A* гены могут обеспечивать нейропротекторный эффект к MeHg в период развития нервной системы. Это крайне важно, поскольку:

- MeHg/Hg<sup>0</sup> не являются субстратами CYPs;
- оба соединения ингибируют их активность;
- не понятна вовлечённость *CYP3A* в трансформацию эндогенных субстратов в мозге/нейронах.

Перечисленное в полной мере можно отнести к полученному результату, тем более, учитывая специфику семейства CYP1. Важно заметить, что последние обзоры, касающиеся генетических аспектов чувствительности к воздействию ртути, не рассматривают полиморфные варианты CYPs генов [24, 25].

Таблица 2

## Ассоциация полиморфных локусов CYPs генов с формированием ХРИ

| Ген (полиморфный локус)     | Редкий аллель | Модель        | OR, (95% CI), p          | AIC   |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------------------------|-------|
| <i>CYP1A2*F</i> (-163C/A)   | C             | AA/AC+CC      | 0,70, (0,33–1,48), 0,350 | 162,9 |
|                             |               | AA+AC/CC      | 0,44, (0,09–2,08), 0,300 | 162,7 |
|                             |               | AA-AC-CC      | 0,69, (0,37–1,28), 0,240 | 162,4 |
| <i>CYP1A1</i> (+462Ile/Val) | Val           | IleIle/IleVal | 0,10, (0,02–0,48), 0,001 | 152,3 |
| <i>CYP2E1</i> (+1053C/T)    | c2            | c1c1/c1c2     | 1,59, (0,30–8,58), 0,580 | 163,5 |

Примечание. для *CYP1A2\*F* представлены результаты логистической регрессии для трёх генетических моделей (сверху вниз): доминантной, рецессивной и аддитивной; для *CYP1A1* и *CYP2E1* – кодоминантной модели; AIC – значение информационного критерия Акаике.

В проведенном исследовании не выявлено значимых различий между группами по генотипам изученных *GST* генов. Однако факт обнаружения тенденции к повышению носительства делеционного *GSTM1* (-/-) генотипа у пациентов с диагнозом ХРИ представляет интерес, поскольку согласуется с современными представлениями об его потенциальной роли в токсикокинетике ртути. Стоит отметить, что наряду с изученными в настоящей работе полиморфными вариантами *GSTM1* и *GSTT1* генов также исследуются *GSTP1* и *GSTA1* гены, генотипы которых ассоциируют с повышенной восприимчивостью к воздействию ртути [24, 25].

Обсуждая значимость полученных результатов, необходимо обратить внимание на существование ряда ограничений. Прежде всего к ним следует отнести количество обследованных индивидов, исследование лишь некоторых полиморфных локусов пяти генов (не исключающее значимости других локусов), а также моменты, которые были подробно изложены в ранее опубликованной работе [14].

## Заключение

В целом полученные результаты свидетельствуют о значимости полиморфного локуса *CYP1A1* (+462Ile/Val) гена в механизмах формирования и прогрессирования ХРИ. Носительство гетерозиготного генотипа IleVal ассоциирует с устойчивостью к развитию ХРИ. Учитывая имеющийся задел и данные литературы, продолжение исследований в этом направлении позволяет рассчитывать на получение важных результатов, которые будут способствовать выработке критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития ХРИ.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность Мериновой А.П. за техническую ассистенцию, сотрудникам клиники – за организацию обследования и формирование групп.

**Финансирование.** Финансирование работы осуществлялось за счет средств, выделенных для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

(пп. 3–14, 16–25 см. References)

1. Лакхман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Мещерягин В.А., Андреева О.И. и др. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью. *Экол. чел.* 2009; 12: 22–7.
2. Тиунов Л.А. Механизм естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. *Вестн. РАМН.* 1995; 3: 9–13.
15. Григорьева С.А., Никитина В.А., Косякова Н.В., Кириллов А.В., Аксенова М.Г., Сидорова И.Е. и др. Частота полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTM1* и *GSTT1* у жителей г. Москвы. *Мед. генетика.* 2007; 6 (3): 38–42.
1. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshcheryagin V.A., Andreeva O.K. et al. Contemporary approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ecologiya cheloveka* 2009; 12: 22–27. (in Russian)
2. Tiunov L.A. Mechanisms of natural detoxication and antioxidant protection. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 1995; 3: 9–13. (in Russian)
3. Lewis D.F.V. *Guide to cytochromes P450 structure and function.* London and New York: Taylor & Francis: 2001.
4. Stavrinou P., Mavroggiorgou M.C., Polyzois K., Kreft-Kerekes V., Timmer M., Marselos M. et al. Expression profile of genes related to drug metabolism in human brain tumors. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0143285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143285>.
5. Duthel F., Beaune P., Lorient M.A. Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain. *Biochimie.* 2008; 90 (3): 426–36. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.10.007>.
6. Ferguson C.S., Tyndale R.F. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends Pharmacol Sci.* 2011; 32(12): 708–14. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.08.005>.
7. Ghosh C., Hossain M., Solanki J., Dadas A., Marchi N., Janigro

- D. Pathophysiological implications of neurovascular P450 in brain disorders. *Drug Discov Today.* 2016; 21 (10): 1609–19. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.06.004>.
8. Ravindranath V., Strobel H.W. Cytochrome P450-mediated metabolism in brain: functional roles and their implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013; 9 (5): 551–8. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759208>
9. Chernyak Yu.I., Itskovich V.B., D'yakovich O.A., Kolesnikov S.I. Role of cytochrome P450-dependent monooxygenases and polymorphic variants of *GSTT1* and *GSTM1* genes in the formation of brain lesions in individuals chronically exposed to mercury. *Bull Exp Biol Med.* 2013; 156 (1): 15–18. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2266-2>.
10. Nakahama T., Inouye Y., Fukuhara M. Comparative study on in vitro inhibitory effects of heavy metals on rabbit drug-metabolizing enzymes. *J Health Science.* 2001; 47(1): 14–20.
11. Llop S., Ballester F., Broberg K. Effect of gene-mercury interactions on mercury toxicokinetics and neurotoxicity. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2(2): 179–94. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0047-y>
12. Custodio H.M., Harari R., Gerhardsson L., Skerfving S., Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury. *Arch Environ Occup Health.* 2005; 60 (1): 17–23. <https://doi.org/10.3200/AEOH.60.1.17-23>.
13. Gundacker C., Komarnicki G., Jagiello P., Gencikova A., Dahmen N., Wittmann K.J. et al. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci Total Environ.* 2007; 385 (1–3): 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.033>.
14. Chernyak Yu.I., Merinova A.P. *HSP70 (HSPA1)* polymorphisms in former workers with chronic mercury vapor exposure. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017; 30 (1): 77–85. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.00732>.
15. Grigorieva S.A., Nikitina V.A., Kosyakova N.V., Kirillov A.V., Aksенова М.Г., Сидорова И.Е. et al. Polymorphism frequencies of xenobiotic biotransformation enzymes genes *CYP1A1*, *GSTT1* and *GSTM1* in a population of Moscow. *Meditsinskaya genetika.* 2007; 6 (3): 38–42. (in Russian)
16. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J., Allott R.L., Green V.J., Gilmore I.T. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. *Pharmacogenetics.* 1995; 5 (6): 351–7.
17. Chida M., Yokoi T., Fukui T., Kinoshita M., Yokota J., Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human *CYP1A2* in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 1999; 90: 899–902. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00832.x>.
18. Ambrosone C.B., Sweeney C., Coles B.F., Thompson P.A., McClure G.Y., Kourouian S. et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (*GSTM1* and *GSTT1*) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Res.* 2001; 61 (19): 7130–5.
19. Solé X., Guinó E., Valls J., Iñiesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006; 22: 1928–9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>.
20. Toselli F., Dodd P.R., Gillam E.M. Emerging roles for brain drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes in neuropsychiatric conditions and responses to drugs. *Drug Metab Rev.* 2016; 48(3): 379–404. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1221960>.
21. Concise international chemical assessment document 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. WHO, Geneva, Switzerland, 2003. URL: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf> (accessed: 26.03.2018).
22. Rand M.D., Lowe J.A., Mahapatra C.T. Drosophila CYP6g1 and its human homolog CYP3A4 confer tolerance to methylmercury during development. *Toxicology.* 2012; 300(1–2): 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.001>.
23. Llop S., Tran V., Ballester F., Barbone F., Sofianou-Katsoulis A., Sunyer J. et al. CYP3A genes and the association between prenatal methylmercury exposure and neurodevelopment. *Environ Int.* 2017; 105: 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.013>.
24. Gundacker C., Gencik M., Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutat Res.* 2010; 705(2): 130–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003>
25. Andreoli V., Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: An overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(1): 25 p. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010093>.

Поступила 12.07.18

Принята к печати 18.10.18