



© Н. В. Литвяков¹,
М. Б. Фрейдин², Р. М. Тахауов^{1,2},
А. М. Агеева¹, Н. М. Волкова¹,
П. В. Иванина¹, О. О. Гончарик¹,
Е. О. Васильева¹,
Е. В. Скобельская¹, А. Б. Карпов^{1,2}

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В УСЛОВИЯХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹Северский биофизический
научный центр Федерального
медико-биологического агенства,
г. Северск

²Проблемная научно-
исследовательская лаборатория
«Радиационная медицина
и радиобиология» Томского
научного центра СО РАМН,
г. Северск

✳ Исследовалась ассоциация 13 биаллельных полиморфизмов генов *hOGG1 977C>G*, *XPD1 2251A>C*, *XPG1 3310G>C*, *XRCC1:580C>T*, *839G>A*, *1196G>A*, *GSTT1 («+»/«-»)*, *GSTM1 («+»/«-»)*, *CYP2C19 681G>A*, *NOS3:-665C>T*, *774C>T*, *894G>T*, *VNTRint4*, с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) в условиях низкоинтенсивного облучения. В 1-й группе облученных больных ЗНО 96 человек, во 2-й группе необлученных больных ЗНО — 135 человек, в 3-й контрольной группе — 148 здоровых облученных работников Сибирского химического комбината (СХК). При помощи процедуры FDR показано, что только полиморфные варианты гена *CYP2C19 681G** достоверно ассоциированы с риском возникновения ЗНО на фоне облучения. Отобран 1 генотип, состоящий из сочетания 5 полиморфных локусов. Частота встречаемости этого генотипа в 1-й группе составляет 16,9% (14/83), во 2-й группе — 1,0% (1/100), в 3-й группе — 0,84% (1/119). У его носителей в условиях низкоинтенсивного облучения более чем в 20 раз увеличивается риск возникновения ЗНО (OR между 1 и 3 группами (95% CI) = 24,14 (3,21–502,64); $p = 0,0000581$, с учетом поправки Бонферрони $p = 0,01046$).

✳ **Ключевые слова:** человек; низкие дозы ионизирующего γ -излучения; риск злокачественных новообразований; полиморфные варианты генов.

ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях Gilbert (2001) и Brenner и соавт., (2003) показано существенное увеличение риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) при остром облучении в дозе 10–50 мЗв и при хроническом облучении в дозе 50–100 мЗв (Gilbert 2001; Brenner et al., 2003). Реакция организма человека на радиационное воздействие определяется многими факторами, в том числе индивидуальной радиочувствительностью (ИРЧ), одним из критериев которой, по нашему мнению, является риск ЗНО под действием ионизирующего излучения (ИИ). Предположительно, ИРЧ имеет мультифакторную природу и в значительной степени определяется генетическими особенностями, среди которых немаловажную роль играют полиморфные варианты генов-модификаторов, эффект которых модулируется средовыми факторами (Гончарова и др., 2003). Большинство этих генов имеют низкую пенетрантность в отношении ЗНО, но частота встречаемости полиморфных вариантов этих генов в популяции может достигать высоких значений.

Особое место среди генов-модификаторов занимают гены репарации ДНК, которые способны к восстановлению повреждений ДНК, возникающих в результате внешних (ИИ, канцерогены, ксенобиотики и др.) и внутренних

Поступила в редакцию 24.07.2009
Принята к публикации 15.10.2009

Таблица 1

Характеристика обследованных групп работников СХК

Показатель	N	Соотношение полов (М/Ж)	Возраст (M ± SD), лет	Стаж работы (M ± SD), лет	Доза внешнего γ-облучения, мЗв			
					Med	M ± SD	Min–Max	Интерквартильный интервал
1. Группа	96	70/25	64,97 ± 7,10	34,02 ± 9,67	71,30	192,59 ± 269,73	2,28–1605,1	28,00–298,40
2. Группа	135	82/53	65,43 ± 9,86	29,05 ± 11,86	—	—	—	—
3. Группа	148	103/45	51,64 ± 8,64	26,44 ± 9,42	74,00	156,37 ± 228,69	0,11–1631,1	10,92–240,89
Уровень значимости p	1–3	0,5879*	4,056E–24**	3,353E–9**	—	0,1778**	—	—
	2–3	0,1503*	2,587E–24**	0,0194**	—	—	—	—
	1–2	0,0574*	0,2437**	0,0006**	—	—	—	—

1. Группа — больные ЗНО облученные; 2. Группа — больные ЗНО необлученные; 3. Группа — здоровые облученные; p* — уровень статистической значимости различий между группами 1–3, 2–3 или 1–2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность; p** — уровень статистической значимости различий между группами 1–3, 2–3 или 1–2 по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни; N — количество обследованных в группах; Med — медиана; Min–Max — минимальное–максимальное значение.

(ошибки репликации) воздействий, и удалению посредством апоптоза клеток, генетический аппарат которых не может быть восстановлен. При радиационном воздействии показано, что полиморфизмы генов эксцизионной репарации, в частности *XPD1 2251A > C (Lys751Gln)*, *XRCC1 : 580C > T (Arg194Trp)*, *839G > A (Arg280His)*, *1196G > A (Arg399Gln)* увеличивают частоту хромосомных аббераций, разрывов ДНК и образование микроядер (Naccarati et al., 2005; Jiang et al., 2006). Носительство мутантных генотипов этих генов увеличивает риск развития рака легкого (РЛ), рака молочной железы (РМЖ) (Sreeja et al., 2007; Silva et al., 2007; Godderis et al., 2006). Показано, что риск развития карциномы легкого у носителей генотипа *326Cys/Cys* гена *hOGG1* в два раза выше, по сравнению с носителями *326Ser/Ser* (Marchand et al., 2002; Aka et al., 2004).

Еще одна группа генов-модификаторов, вероятно, существенная для ИРЧ, — это гены, ответственные за метаболизм ксенобиотиков и канцерогенных веществ и осуществляющих их ферментативную активацию и детоксикацию. Показана ассоциация с риском развития рака желудка (РЖ) и рака прямой кишки (РПК) полиморфизма гена *CYP2C19 681G > A* у мужчин в турецкой популяции (Tamer et al., 2006). Имеется большое количество данных об ассоциации делеционного генотипа генов *GSTT1* и *GSTM1* с риском возникновения ЗНО (Malats et al., 2000; Miller et al., 2002; Spurdle et al., 2001; Habbous et al., 2004).

Немаловажную роль в формировании ИРЧ могут играть гены метаболизма оксида азота, в частности гены NO-синтазы (NOS), учитывая важную роль NO в регуляции множества функций, включая сосудистый тонус, сердечную сократимость, агрегацию тромбоцитов, нейротрансмиссию, синтез АТФ и белков, иммунную защиту (Adnot et al., 1995). Ген *NOS3* (7q35–36) кодирует эндотелиальную синтазу оксида азота, одну из трех изоформ

фермента (Huraux et al., 1999). Описано четыре полиморфизма гена *NOS3*, влияющих на уровень экспрессии или стабильность белкового продукта: — *–665C > T*, *774C/T*, *894G/T*, биаллельный минисателлитный повтор в четвертом интроне (VNTRint4). Показано, что варианты *298Glu/Asp* и *298Asp/Asp* гена *NOS3 894G/T* ассоциированы с риском развития РМЖ у курящих женщин (OR = 1,59, 95 % CI = 1,05–2,41) и с высоким риском у женщин, которые выкуривали более 10 сигарет в день (OR = 2,19, 95 % CI = 1,21–3,97) (Yang et al., 2007).

Учитывая вышесказанное, нами проведено исследование по оценке ассоциации 13 биаллельных полиморфизмов генов эксцизионной репарации, генов биотрансформации ксенобиотиков и метаболизма оксида азота с риском ЗНО в условиях длительного радиационного воздействия низкой интенсивности.

МЕТОДИКА

Исследовано три группы индивидов, работников основного производства Сибирского химического комбината (СХК), крупнейшего в мире предприятия ядерно-топливного цикла. Первую группу составили 96 больных ЗНО работников основного производства СХК, которые подвергались длительному воздействию внешнего γ-излучения (табл. 1). Вторую группу составили 135 больных ЗНО работников вспомогательных производств СХК, в процессе профессиональной деятельности не подвергавшихся воздействию γ-излучения. Эта группа не отличалась по климатологическим, социальным условиям и соотношению полов от двух других групп, а по возрасту не отличалась от первой группы. Третью — контрольную группу составили 148 практически здоровых работников основного производства СХК, которые в процессе профессиональной деятельности подвергались долговременному воздействию «малых» и «средних» доз внешнего γ-излучения. У боль-

Таблица 2

Полиморфизмы, структура праймеров и ферменты рестрикции

Ген	Полиморфизм	Тип полиморфизма	Структура праймеров для ПЦР	Фермент рестрикции
NOS3	-665C>T rs3918226	SNP	F: 5'ggcagggtgtgaggagcatcc R: 5'gcctccgtgttctcaggta	Fsp4H I
	774C>T (Asp258Asp) rs1549758	SNP	F: 5'aggggggctctgaccagctcttcccat R: 5'acctggggacacctcatgggtggcc	Fok I
	894G>T (Glu298Asp) rs1799983	SNP	F: 5'cactccccacagctctgcattcagcac R: 5'acgtgggggtgtccaggggacacctcaag	FriO I
	VNTR int4 27 bp	Мини-сателлит	F: 5'ggcagggtgtgaggagcatcc R: 5'gcctccgtgttctcaggta	—
hOGG1	977C>G (Ser326Cys) rs1052133	SNP	F: 5'ggaaggtgcttggggaat R: 5'actgtcactagtctcaccag	Fnu4H I
XPD1	2251A>C (Lys751Gln) rs13181	SNP	F: 5'tcaaacatctgtcctact R: 5'ctgccgattaaggctgtgga	PstI
XPG1	3310G>C (Asp1104His) rs17655	SNP	F: 5'tggattttgggggagacct R: 5'cgggagcttctctctcactgagt	Hsp92 II
XRCC1	580C>T (Arg194Trp) rs1799782	SNP	F: 5'ggaaggtgtacctgtcactc R: 5'gaccagggaatctgagcc	MspI
	839G>A (Arg280His) rs25489	SNP	F: 5'tggggcctggattgctgggtctg R: 5'cagcaccactaccacacctgaagg	RsaI
	1196G>A (Arg399Gln) rs25487	SNP	F: 5'tgtgtcttctctgtgtcca R: 5'tctccagccttactgata	Msp I
GSTT1	Нуль-аллель	Делеция	F: 5'ggctattctgaaggccaagg R: 5'tttgtggactgctgaggacg	—
GSTM1	Нуль-аллель	Делеция	F: 5'tgcttcacgtgttatggaggttc R: 5'gttgggctcaatatacgggtgg	—
CYP2C19	681G>A (Pro227Pro) rs4244285	SNP	F: 5'aattacaaccagagcttggc R: 5'tatcactttccataaaagcaag	Sma I

ных ЗНО (как облученных, так и необлученных) статистически значимо был выше возраст и стаж работы по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Среди обследованных больных ЗНО было 33 больных раком предстательной железы (РПЖ), 31 — раком желудка (РЖ), 19 — раком легкого (РЛ), 20 — раком почки, 22 — раком молочной железы (РМЖ), 24 — раком кишечника (РК), 3 — раком печени, 15 — раком кожи, 21 — ЗНО головы и шеи, 8 — раком мочевого пузыря, 35 — рак других локализаций.

Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом (Херингтон и Макги, 1999).

Обследованные индивиды прогенотипированы по 13 полиморфизмам генов ферментов репарации ДНК (*hOGG1* 977C>G (Ser326Cys) rs1052133, *XPD1* 2251A>C (Lys751Gln) rs13181, *XPG1* 3310G>C (Asp1104His) rs17655, *XRCC1* 580C>T (Arg194Trp) rs1799782, 839G>A (Arg280His) rs25489, 1196G>A (Arg399Gln) rs25487), биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1* («+»/«-»), *GSTM1* («+»/«-»),

CYP2C19 681G>A (Pro227Pro) rs4244285), метаболизма оксида азота (*NOS3* -665C>T rs3918226, 774C>T (Asp258Asp) rs1549758, 894G>T (Glu298Asp) rs1799983, *VNTRint4*). Для типирования большинства генных маркеров использован рестрикционный анализ продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам, описанным в литературе (Marchand et al., 2002; Sanyal et al., 2004; Seedhouse et al., 2002; Tuimala et al., 2002). Для типирования полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1*, а также полиморфизма по минисателлитному повтору в четвертом интроне гена *NOS3* использовали электрофоретическое разделение продуктов ПЦР без обработки рестриктазами (Wang et al., 1997; Spurdle et al., 2001). Структура праймеров и ферменты рестрикции представлены в таблице 2.

Для оценки ассоциации генотипов по исследованным генам с риском ЗНО использовали расчет отношения шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (CI). Проверку статистической значимости ассоциации проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (Флейс, 1989). Все значения уровня значимости были проверены методом False Discovery Rate control (FDR) (Benjamini et al., 2001).

Исследование проведено в три этапа. На первом этапе из 13 полиморфных вариантов генов-модификаторов были отобраны те, которые ассоциированы с риском ЗНО, т. е. для которых имелись статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между группами больных ЗНО, облученных или необлученных, по сравнению с контролем (здоровые облученные работники СХК). Далее, для отбора одиночных полиморфизмов, независимо от других полиморфизмов, ассоциированных с риском ЗНО, все показатели уровня значимости для отобранных генотипов и аллелей были проверены методом FDR, показывающим вероятность случайной ошибочной ассоциации при множественных сравнениях. Из вариантов, удовлетворяющих условиям FDR считали, что независимо от других исследованных полиморфизмов с риском ЗНО в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия ассоциированы только те генотипы и аллели, для которых имелись статистически значимые отличия в частоте встречаемости в группе облученных больных ЗНО и отсутствовали статистически значимые отличия в группе необлученных больных ЗНО, по сравнению с группой здоровых облученных работников СХК. Наконец, на последнем этапе проанализировали множественные ассоциации с риском ЗНО. Из всех полиморфных вариантов генотипов и аллелей ($p < 0,05$) методами комбинаторики была отобрана комбинация из пяти полиморфизмов, носители которой встречались в группе облученных больных ЗНО и практически не встречались в группе необлученных больных ЗНО и в группе здоровых.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время нет четких данных, свидетельствующих (за исключением индукции гемобластозов) о специфичности ИИ в отношении генеза **солнечных** новообразований какой-либо определенной локализации (Brenner et al., 2003; Gilbert E. S. 2001). В этой связи мы сочли целесообразным провести исследование групп больных ЗНО различных локализаций и намерено исключили из исследования больных гемобластомами. В исследуемых группах представлены все наиболее частые онкологические локализации практически в равных пропорциях.

В исследовании не показано ассоциации аллелей и генотипов с риском ЗНО для следующих полиморфизмов: *XPG1 3310G > C*, *NOS3 -665C > T*, *NOS3 894G > T*.

Ассоциация с риском ЗНО выявлена для полиморфизмов *XRCC1 1196G**, *839GG*, *hOGG1 977CC*, *XPD1 2251AA*, *GSTM1 («-»)*, *GSTT1 («+»)*, *CYP2C19 681GG* и *681G**, *NOS3 774T**, *NOS3 VNTRint4AA* (табл. 3). Частота встречаемости аллеля *XRCC1 1196G** в группе облученных больных ЗНО составляет 0,638, в то время как в контрольной группе — 0,366 (OR (95% CI) = 3,05 (2,0504,57; $p = 1 \times 10^{-8}$); это самый высокий уровень значимости в исследовании), а в группе необлученных больных ЗНО — 0,598.

Таким образом, были получены интересные данные об

ассоциации мажорных аллелей и генотипов *XRCC1 1196G**, *839GG*, *hOGG1 977CC*, *CYP2C19 681GG* и *681G**, с риском ЗНО у работников, подвергавшихся низкоинтенсивному облучению. Во многих исследованиях, именно носительство мутантных аллелей и генотипов полиморфных вариантов этих генов ассоциировано с риском sporadic ЗНО различных локализаций (Marchand et al., 2002; Aka et al., 2004; Sreeja et al., 2007; Silva et al., 2007; Godderis et al., 2006). Мы полагаем, что носители диких аллелей и генотипов по исследованным генам могут обладать нормальной (общепопуляционной) чувствительностью к возникновению ЗНО под действием хронического облучения ИИ, в то время как носители мутантных аллелей и генотипов более резистентны к возникновению ЗНО в условиях низкоинтенсивного облучения. Это может быть связано с явлениями гормезиса или адаптивного ответа. Носители мутантных генотипов, несмотря на то, что их системы репарации менее активны, могут иметь более низкий порог их активации под действием ИИ. В других условиях (курение, образ жизни, экспозиция к канцерогенам), как показывают данные литературы, носительство минорных аллелей и генотипов может ассоциироваться с риском ЗНО. Такое предположение, о большем уровне радиорезистентности носителей некоторых мутантных генотипов, косвенно подтверждается тем фактом, что частоты мутантных аллелей и генотипов существенно повышены в группе именно здоровых облученных работников СХК (а не больных ЗНО), по сравнению с Европейской популяцией (HapMap-CEU European) (табл. 3). В группе, состоящей из лиц старшего возраста (от 55 лет), облученных в дозе не менее 150–200 мЗв, следует ожидать еще больших частот мутантных аллелей и генотипов и в дальнейших исследованиях подобная когорта будет изучена.

Согласно процедуре FDR, все экспериментальные значения уровня значимости были выстроены в порядке возрастания и вычислен уровень значимости FDR: $(i\alpha/m)$, где m — количество вариантов сравнения (45 в нашем исследовании); i — порядковый номер варианта; α — принятый критический уровень значимости — 0,05 (табл. 4). Считаются достоверными только случаи, для которых экспериментальный уровень значимости меньше уровня значимости FDR. Этому условию удовлетворяли варианты 1–7, согласно последовательности в таблице 4. То есть, из всех исследованных полиморфных вариантов генов с риском ЗНО ассоциированы *XRCC1 1196G**, *XRCC1 1196AA*, *GSTM1 («-»)*, *NOS3 774T**, *XRCC1 1196GG*, *CYP2C19 681G**, *CYP2C19 681GG*. Из этих вариантов имели статистически значимые отличия по частоте встречаемости в группе облученных больных ЗНО и не имели статистически значимые отличия в группе необлученных больных ЗНО, по сравнению с группой здоровых облученных лиц, только варианты *CYP2C19 681G**, *CYP2C19 681GG* (табл. 3).

Таким образом, можно констатировать, что независимо от других исследованных аллельных вариантов только аллель *CYP2C19 681G** и генотип *CYP2C19 681GG* стати-

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей исследуемых генов у здоровых работников СХК, облученных и необлученных больных ЗНО работников СХК

<i>XRCC1 580C>T (Arg194Trp) rs1799782</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		CC	CT	TT	C	T
1. Группа	96	86 (89,58 %)	4 (4,17 %)	6 (6,25 %)	176 (0,917)	16 (0,083)
2. Группа	135	114 (84,44 %)	9 (6,67 %)	12 (8,89 %)	237 (0,878)	33 (0,122)
3. Группа	147	130 (88,44 %)	2 (1,36 %)	15 (10,20 %)	262 (0,891)	32 (0,109)
НарМар-CEU European		85,0 %	11,7 %	3,3 %	0,908	0,092
1–3 p; OR (95 % CI)		0,9445; 1,12 (0,46–2,79)	0,3394; 3,15 (0,48–25,3)	0,4015; 0,59 (0,19–1,69)	0,4437; 1,34 (0,69–2,65)	
2–3 p; OR (95 % CI)		0,4203; 0,71 (0,34–1,49)	0,0465; 5,18 (1,02–35,4)	0,8631; 0,86 (0,36–2,03)	0,7151; 0,88 (0,51–1,52)	
<i>XRCC1 839G>A (Arg280His) rs25489</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		GG	GA	AA	G	A
1. Группа	94	87 (92,55 %)	4 (4,26 %)	3 (3,19 %)	178 (0,947)	10 (0,053)
2. Группа	134	120 (89,55 %)	13 (9,70 %)	1 (0,75 %)	253 (0,948)	14 (0,052)
3. Группа	142	116 (81,69 %)	21 (17,79 %)	5 (3,52 %)	253 (0,891)	31 (0,109)
НарМар-CEU European		93,3 %	6,7 %	0 %	0,967	0,033
1–3 p; OR (95 % CI)		0,0304; 2,79 (1,09–7,42)	0,0184; 0,26 (0,07–0,83)	0,8178; 0,90 (0,17–4,47)	0,0348; 2,18 (1,01–4,89)	
2–3 p; OR (95 % CI)		0,0923; 1,92 (0,91–4,10)	0,2705; 0,62 (0,28–1,37)	0,2432; 0,21 (0,01–1,84)	0,0229; 2,21 (1,10–4,49)	
<i>XRCC1 1196G>A (Arg399Gln) rs25487</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		GG	GA	AA	G	A
1. Группа	94	38 (40,43 %)	44 (46,81 %)	12 (12,76 %)	120 (0,638)	68 (0,362)
2. Группа	133	57 (42,85 %)	45 (33,83 %)	31 (23,31 %)	159 (0,598)	107 (0,402)
3. Группа	142	25 (17,60 %)	54 (38,03 %)	63 (44,37 %)	104 (0,366)	180 (0,634)
Autosome European		47,9 %	43,7 %	8,5 %	0,697	0,303
1–3 p; OR (95 % CI)		0,0013; 2,69 (1,44–5,07)	0,2282; 1,43 (0,82–2,52)	7E–7; 0,18 (0,09–0,38)	1E–8; 3,05 (2,05–4,57)	
2–3 p; OR (95 % CI)		8,9E–6; 3,51 (1,95–6,34)	0,5496; 0,83 (0,49–1,41)	0,0004; 0,38 (0,22–0,66)	1E–7; 2,57 (1,80–3,68)	
<i>XPD1 2251A>C (Lys751Gln) rs13181</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		AA	AC	CC	A	C
1. Группа	95	47 (49,48 %)	32 (33,68 %)	16 (16,84 %)	126 (0,663)	64 (0,337)
2. Группа	134	60 (44,78 %)	60 (44,78 %)	14 (10,44 %)	180 (0,672)	88 (0,328)
3. Группа	147	52 (35,37 %)	68 (46,26 %)	27 (18,37 %)	172 (0,585)	122 (0,415)
НарМар-CEU European		41,7 %	50,0 %	8,3 %	0,667	0,333
1–3 p; OR (95 % CI)		0,0409; 1,79 (1,02–3,13)	0,3232; 0,74 (0,42–1,29)	0,9554; 1,04 (0,51–2,11)	0,1032; 1,40 (0,94–2,08)	
2–3 p; OR (95 % CI)		0,1373; 1,48 (0,89–2,46)	0,8971; 0,94 (0,57–1,55)	0,0874; 0,52 (0,24–1,09)	0,0421; 1,45 (1,01–2,08)	

Таблица 3 (продолжение)

Частоты генотипов и аллелей исследуемых генов у здоровых работников СХК, облученных и необлученных
больных ЗНО работников СХК

<i>hOGG1 977C>G (Ser326Cys) rs1052133</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		CC	CG	GG	C	G
1. Группа	93	68 (73,12 %)	23 (24,73 %)	2 (2,15 %)	159 (0,855)	27 (0,145)
2. Группа	131	87 (66,41 %)	39 (29,77 %)	5 (3,82 %)	213 (0,813)	49 (0,187)
3. Группа	147	87 (59,18 %)	57 (37,78 %)	3 (2,04 %)	231 (0,786)	63 (0,214)
НарМар–CEU European		62,1 %	31,0 %	6,9 %	0,776	0,224
1–3 р; OR (95 % CI)		0,0394; 1,88 (1,03–3,43)	0,0350; 0,52 (0,28–0,96)	0,6848; 1,05 (0,12–7,94)	0,0767; 1,61 (0,95–2,71)	
2–3 р; OR (95 % CI)		0,2631; 1,36 (0,81–2,29)	0,1471; 0,67 (0,39–1,14)	0,5997; 1,90 (0,39–10,3)	0,4876; 1,19 (0,77–1,84)	
<i>XPG 3310G>C (Asp1104His) rs17655</i>						
	N	Генотипы			Аллели	
		GG	GA	AA	G	A
1. Группа	94	87 (92,55 %)	4 (4,26 %)	3 (3,19 %)	178 (0,947)	10 (0,053)
2. Группа	134	120 (89,55 %)	13 (9,70 %)	1 (0,75 %)	253 (0,948)	14 (0,052)
3. Группа	142	116 (81,69 %)	21 (17,79 %)	5 (3,52 %)	253 (0,891)	31 (0,109)
НарМар–CEU European		93,3 %	6,7 %	0 %	0,967	0,033
1–3 р; OR (95 % CI)		0,9717; 1,05 (0,59–1,88)	0,8886; 1,09 (0,59–2,01)	0,5691; 0,64 (0,19–2,04)	0,6911; 1,13 (0,70–1,32)	
2–3 р; OR (95 % CI)		0,5814; 1,19 (0,70–2,02)	0,9260; 1,06 (0,61–1,86)	0,1201; 0,36 (0,09–1,23)	0,2243; 1,33 (0,85–2,08)	
<i>NOS3 –665C>T rs3918226</i>						
	N	Генотип			Аллель	
		CC	CT	TT	C	T
1. Группа	91	73 (80,22 %)	18 (19,78 %)	0	164 (0,901)	18 (0,099)
2. Группа	110	90 (81,82 %)	16 (17,78 %)	0	196 (0,925)	16 (0,075)
3. Группа	134	110 (82,09 %)	23 (17,16 %)	1 (0,75 %)	243 (0,907)	25 (0,093)
1–3 р; OR (95 % CI)		0,8580; 0,88 (0,43–1,84)	0,7467; 1,19 (0,57–2,48)		0,9716; 0,94 (0,47–1,86)	0,303
2–3 р; OR (95 % CI)		0,7788; 1,18 (0,56–2,50)	0,7984; 0,86 (0,40–1,81)		0,5969; 1,26 (0,63–2,55)	
<i>NOS3 774C>T (Asp258Asp) rs1549758</i>						
	N	Генотип			Аллель	
		CC	CT	TT	T	C
1. Группа	93	69 (74,19 %)	18 (19,36 %)	6 (6,45 %)	30 (0,161)	156 (0,839)
2. Группа	119	92 (77,31 %)	22 (18,49 %)	5 (4,20 %)	32 (0,136)	206 (0,864)
3. Группа	124	109 (87,90 %)	14 (11,29 %)	1 (0,81 %)	15 (0,061)	232 (0,939)
1–3 р; OR (95 % CI)		0,0153; 0,40 (0,18–0,85)	0,1430; 1,89 (0,83–4,30)	0,0522; 8,48 (0,99–190)	0,0012; 2,97 (1,49–6,01)	
2–3 р; OR (95 % CI)		0,0440; 0,47 (0,22–0,98)	0,1621; 1,78 (0,82–3,91)	0,1965; 5,39 (0,60–123)	0,0096; 2,40 (1,22–4,80)	

Таблица 3 (продолжение)

Частоты генотипов и аллелей исследуемых генов у здоровых работников СХК, облученных и необлученных больных ЗНО работников СХК

NOS3 894G>T (Glu298Asp) rs1799983						
	N	Генотип			Аллель	
		GG	GT	TT	G	T
1. Группа	93	37 (39,78 %)	41 (44,09 %)	15 (16,13 %)	115 (0,618)	71 (0,382)
2. Группа	91	38 (41,75 %)	33 (36,26 %)	20 (21,98 %)	109 (0,599)	73 (0,401)
3. Группа	83	29 (34,94 %)	30 (36,14 %)	24 (28,92 %)	88 (0,530)	78 (0,470)
1–3 р; OR (95 % CI)		0,6123; 1,23 (0,64–2,38)	0,3585; 1,39 (0,73–2,68)	0,0633; 0,47 (0,21–1,04)	0,1180; 1,44 (0,92–2,25)	0,092
2–3 р; OR (95 % CI)		0,4429; 1,34 (0,69–2,59)	0,8874; 1,01 (0,52–1,96)	0,3805; 0,69 (0,33–1,45)	0,2361; 1,32 (0,85–2,07)	
NOS3 VNTR int4 27 bp						
	N	Генотип			Аллель	
		BB	BA	AA	B	A
1. Группа	95	56 (58,94 %)	33 (34,74 %)	6 (6,32 %)	145 (0,763)	45 (0,237)
2. Группа	108	72 (66,67 %)	28 (25,93 %)	8 (7,41 %)	172 (0,796)	44 (0,204)
3. Группа	148	83 (56,08 %)	42 (28,38 %)	23 (15,54 %)	208 (0,703)	88 (0,297)
1–3 р; OR (95 % CI)		0,6874; 1,15 (0,66–2,02)	0,3656; 1,34 (0,74–2,42)	0,0498; 0,37 (0,13–1,00)	0,1756; 1,36 (0,88–2,11)	0,033
2–3 р; OR (95 % CI)		0,1137; 1,57 (0,91–2,71)	0,7697; 0,88 (0,49–1,60)	0,0757; 0,43 (0,17–1,08)	0,0221; 1,65 (1,07–2,56)	
CYP2C19 681G>A (Pro227Pro) rs4244285						
	N	Генотип			Аллель	
		GG	GA	AA	G	A
1. Группа	52	40 (79,92 %)	10 (19,23 %)	2 (3,85 %)	90 (0,865)	14 (0,135)
2. Группа	76	49 (64,47 %)	19 (25,00 %)	8 (10,53 %)	117 (0,770)	35 (0,230)
3. Группа	130	69 (53,08 %)	46 (35,38 %)	15 (11,54 %)	184 (0,708)	76 (0,292)
НарМар–CEU European		75,0 %	20,0 %	5 %	0,850	0,150
1–3 р; OR (95 % CI)		0,0051; 2,95 (1,34–6,55)	0,0501; 0,43 (0,18–1,00)	0,1838; 0,31 (0,05–1,48)	0,0026; 2,66 (1,37–5,21)	
2–3 р; OR (95 % CI)		0,1472; 1,60 (0,86–3,00)	0,1639; 0,61 (0,31–1,20)	0,9946; 0,90 (0,33–2,41)	0,2096; 1,38 (0,85–2,25)	
GST T1 (+/-)						
	N	Генотип				
		+	-			
1. Группа	93	64 (68,82 %)		29 (31,18 %)		
2. Группа	107	80 (74,77 %)		27 (25,23 %)		
3. Группа	148	81 (54,73 %)		67 (45,27 %)		
1–3 р; OR (95 % CI)				0,0414; 1,83 (1,02–3,27)		
2–3 р; OR (95 % CI)				0,0017; 2,45 (1,38–4,38)		

Таблица 3 (окончание)

Частоты генотипов и аллелей исследуемых генов у здоровых работников СХК, облученных и необлученных больных ЗНО работников СХК

	N	<i>GST T1</i> (+/-)	
		Генотип	
		+	-
1. Группа	93	37 (39,78 %)	56 (60,22 %)
2. Группа	107	46 (49,99 %)	61 (57,01 %)
3. Группа	148	92 (62,16 %)	56 (37,83 %)
1-3 p; OR (95 % CI)		0,0011; 0,40 (0,23-0,71)	0,0011; 2,49 (1,41-4,39)
2-3 p; OR (95 % CI)		0,0037; 0,46 (0,27-0,79)	0,0037; 2,18 (1,27-3,74)

1. Группа — больные ЗНО облученные; 2. Группа — больные ЗНО необлученные; 3. Группа — здоровые облученные;
N — количество обследованных в группах; p — уровень статистической значимости различий между группами 1-3 или 2-3 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность; OR (95 % CI) — отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Таблица 4

Оценка достоверности полученных ассоциаций полиморфизма генов с учетом множественности сравнений

Генотип/аллель	OR (95 % ДИ)	Экспериментальный уровень значимости	FDR уровень значимости $\alpha/\pi = 0,05/45$
1. <i>XRCC1</i> 1196G*	3,05 (2,05-4,57)	1,00E-08	0,00111
2. <i>XRCC1</i> 1196AA	0,18 (0,09-0,38)	7,00E-07	0,00222
3. <i>GSTM1</i> (+/-)	0,40 (0,23-0,71)	0,0011	0,00333
4. <i>NOS3</i> 774T*	2,97 (1,49-6,01)	0,0012	0,00444
5. <i>XRCC1</i> 1196GG	2,69 (1,44-5,07)	0,0013	0,00555
6. <i>CYP2C19</i> 681G*	2,66 (1,37-5,21)	0,0026	0,00666
7. <i>CYP2C19</i> 681GG	2,95 (1,34-6,55)	0,0051	0,00777
8. <i>NOS3</i> 774CC	0,40 (0,18-0,85)	0,0153	0,00888
9. <i>XRCC1</i> 839GA	0,26 (0,07-0,83)	0,0184	0,00999
10. <i>XRCC1</i> 839GG	2,79 (1,09-7,42)	0,0304	0,01111
11. <i>XRCC1</i> 839G*	2,18 (1,01-4,89)	0,0348	0,01221
12. <i>hOGG1</i> 977CG	0,52 (0,28-0,96)	0,035	0,01332
13. <i>hOGG1</i> 977CC	1,88 (1,03-3,43)	0,0394	0,01443
14. <i>XPDI</i> 2251AA	1,79 (1,02-3,13)	0,0409	0,01554
15. <i>GST T1</i> (+/-)	1,83 (1,02-3,27)	0,0414	0,01665
16. <i>NOS3</i> VNTR AA	0,37 (0,13-1,00)	0,0498	0,01776
17. <i>CYP2C19</i> 681GA	0,43 (0,18-1,00)	0,0501	0,01887
18. <i>NOS3</i> 774TT	8,48 (0,99-190)	0,0522	0,01998
19. <i>NOS3</i> 894TT	0,47 (0,21-1,04)	0,0633	0,02109
20. <i>hOGG1</i> 977C*	1,61 (0,95-2,71)	0,0767	0,02222
21. <i>XPDI</i> 2251A*	1,40 (0,94-2,08)	0,1032	0,02331
22. <i>NOS3</i> 894G*	1,44 (0,92-2,25)	0,118	0,02442
23. <i>NOS3</i> 774CT	1,89 (0,83-4,30)	0,143	0,02553

Таблица 4 (окончание)

Оценка достоверности полученных ассоциаций полиморфизма генов с учетом множественности сравнений

Генотип/аллель	OR (95 % ДИ)	Экспериментальный уровень значимости	FDR уровень значимости $\alpha/\pi = 0,05/45$
24. <i>NOS3 VNTR B*</i>	1,36 (0,88–2,11)	0,1756	0,02664
25. <i>CYP2C19 681AA</i>	0,31 (0,05–1,48)	0,1838	0,02775
26. <i>XRCC1 1196GA</i>	1,43 (0,82–2,52)	0,2282	0,02886
27. <i>XPDI 2251AC</i>	0,74 (0,42–1,29)	0,3232	0,02997
28. <i>XRCC1 580CT</i>	3,15 (0,48–25,3)	0,3394	0,03108
29. <i>NOS3 894GT</i>	1,39 (0,73–2,68)	0,3585	0,03219
30. <i>NOS3 VNTR BA</i>	1,34 (0,74–2,42)	0,3656	0,0333
31. <i>XRCC1 580TT</i>	0,59 (0,19–1,69)	0,4015	0,03441
32. <i>XRCC1 580C*</i>	1,34 (0,69–2,65)	0,4437	0,03552
33. <i>XPG 3310CC</i>	0,64 (0,19–2,04)	0,5691	0,03663
34. <i>NOS3 894GG</i>	1,23 (0,64–2,38)	0,6123	0,03774
35. <i>hOGG1 977GG</i>	1,05 (0,12–7,94)	0,6848	0,03885
36. <i>NOS3 VNTR BB</i>	1,15 (0,66–2,02)	0,6874	0,03996
37. <i>XPG 3310G*</i>	1,13 (0,70–1,32)	0,6911	0,04107
38. <i>NOS3 –665CT</i>	1,19 (0,57–2,48)	0,7467	0,04218
39. <i>XRCC1 280AA</i>	0,90 (0,17–4,47)	0,8178	0,04329
40. <i>NOS3 –665CC</i>	0,88 (0,43–1,84)	0,858	0,0444
41. <i>XPG 3310GC</i>	1,09 (0,59–2,01)	0,8886	0,04551
42. <i>XRCC1 580CC</i>	1,12 (0,46–2,79)	0,9445	0,04662
43. <i>XPDI 2251CC</i>	1,04 (0,51–2,11)	0,9554	0,04773
44. <i>NOS3 –665C*</i>	0,94 (0,47–1,86)	0,9716	0,04884
45. <i>XPG 3310GG</i>	1,05 (0,59–1,88)	0,9717	0,04995

* — экспериментальный уровень статистической значимости различий при сравнении частот 1 и 3 групп по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

стически значимо ассоциированы с риском возникновения ЗНО различных локализаций в условиях низкоинтенсивного облучения. Это дает основание полагать, что аллель *CYP2C19 681G** является независимым генетическим фактором ИРЧ с относительно высокой пенетрантностью в отношении этого комплексного фенотипа.

На последнем этапе мы учитывали сочетания полиморфизмов и проанализировали ассоциацию с риском ЗНО в условиях радиационного воздействия низкой интенсивности всех 180-ти пятичленных комбинаций девяти полиморфных вариантов генов, для которых уровень значимости ассоциации с риском ЗНО был ниже 0,05 (табл. 3). С учетом поправки Бонферрони, для данного количества вариант, величина уровня значимости ассоциации должна составлять менее $(0,05/180) = 0,000278$ или инвариантно умножить полученный уровень значимости на 180 и сравнить его с $p = 0,05$. Из всех проанализированных пятичленных комбинаций только генотип, состоящий из сочетания полиморфных вариантов генов: *XRCC1 839GG*,

*hOGG1 977C**, *XPDI 2251AA*, *GSTM1* («–»), *NOS3 774T**, удовлетворяет этому условию. Частота встречаемости этого генотипа у облученных больных ЗНО работников СХК составляет 16,9% (14/83), у необлученных больных ЗНО — 1,0% (1/100), у здоровых облученных работников СХК — 0,84% (1/119) (OR между 1 и 3 группами (95% CI) = 24,14 (3,21–502,64); $p = 0,0000581$, или с учетом поправки Бонферрони $p = 0,01046$). Таким образом, у носителей этого генотипа в условиях низкоинтенсивного облучения более чем в 20 раз увеличивается риск возникновения ЗНО. Величина достигнутого уровня значимости с учетом поправки Бонферрони $p = 0,01046$, свидетельствует о высокой вероятности достоверности обнаруженной ассоциации. Определение данного генотипа может быть использовано для выявления групп пациентов с высоким риском развития ЗНО среди работников ядерно- и радиационно-опасного производства, подвергающихся долговременному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых» и «средних» доз, населения, проживающего на

радиоактивно-загрязненных территориях или территориях с высоким риском подобного загрязнения или во время медицинского обследования лиц при устройстве на работу на предприятия атомной промышленности.

Литература

1. Гончарова И. А., Фрейдин М. Б., Тахауов Р. М., Карпов А. Б., 2003. Молекулярно-генетические подходы, применяемые для оценки воздействия на геном, и индивидуальная радиочувствительность человека // Сибирский медицинский журнал. № 5. С. 78–83.
2. Флейс Дж., 1989. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. М.: Финансы и статистика, 319 с.
3. Херрингтон С., Макги Дж., 1999. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. М.: Мир, 558 с;
4. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S., 1995. NO in the lung // *Respir. Physiology*. Vol. 114, N6. P. 109–120.
5. Aka P., Mateuca R., Buchet J. P. et al., 2004. Are genetic polymorphisms in *OGG1*, *XRCC1* and *XRCC3* genes predictive for the DNA strand break repair phenotype and genotoxicity in workers exposed to low dose ionising radiations? // *Mutat. Res.* Vol. 556. P. 169–181.
6. Benhamou S., Sarasin A., 2000. Variability in nucleotide excision repair and cancer risk: a review // *Mutat. Res.* Vol. 462. P. 149–158.
7. Benjamini Y., Drai D., Elmer G., Kafkafi N., Golani I., 2001. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research // *Behav. Brain. Res.* Vol. 125 (1–2). P. 279–284.
8. Brenner D. J., Doll R., Goodhead D. T. et al., 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know // *PNAS*. Vol. 100. N24. P. 13761–13766.
9. Gilbert E. S., 2001. Invited Commentary: Studies of Workers Exposed to Low Doses of Radiation // *American Journal of Epidemiology*. Vol. 53, N 4. P. 319–322
10. Godderis L., Aka P., Mateuca R. et al., 2006. Dose-dependent influence of genetic polymorphisms on DNA damage induced by styrene oxide, ethylene oxide and gamma-radiation // *Toxicology*. Vol. 219. P. 220–229.
11. Habdous M., Siest G., Herbeth B. et al., 2004. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies // *Ann. Biol. Clin.* Vol. 62, N 1. P. 15–24
12. Huraux C., Makila T., Kurz S. et al., 1999. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries // *Circulation*. Vol. 99. N 5. P. 53–59
13. Jiang Ri-Ch., Qin H.-D., Zeng M.-Sh. et al., 2006. A functional variant in the transcriptional regulatory region of gene *LOC344967* cosegregates with disease phenotype in familial nasopharyngeal carcinoma // *Cancer Res.* Vol. 66. P. 693–700.
14. Malats N., Camus-Radon A.M., Nyberg F. et al., 2000. Lung cancer risk in nonsmokers and *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphism // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* Vol. 9. P. 827–833.
15. Marchand L. Le, Donlon T., Lum-Jones A. et al., 2002. Association of the *hOGG1* Ser326Cys polymorphism with lung cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Vol. 11. P. 409–412.
16. Miller D. P., Liu G., De Vivo I. et al., 2002. Combinations of the Variant Genotypes of *GSTP1*, *GSTM1*, and *p53* Are Associated with an Increased Lung Cancer Risk. // *Cancer Res.* Vol. 62. No. 10. P. 2819–2823.
17. Naccarati A., Soucek P., Stetina R. et al., 2006. Genetic polymorphisms and possible gene-gene interactions in metabolic and DNA repair genes: effects on DNA damage // *Mutat. Res.* Vol. 29; 593 (102). P. 22–31.
18. Sanyal S., Festa F., Sakano S. et al., 2004. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer // *Carcinogenesis*. Vol. 25. P. 729–734.
19. Seedhouse C., Bainton R., Lewis M. et al., 2002. The genotype distribution of the *XRCC1* gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia // *Blood*. Vol. 100. N 10. P. 3761–3766.
20. Silva S. N., Moita R., Azevedo A. P. et al., 2007. Menopausal age and *XRCC1* gene polymorphisms: role in breast cancer risk // *Ther. Drug Monit.* Vol. 29 (4). P. 455–459.
21. Spurdle A. B., Webb P. M., Purdie D. M. et al., 2001. Polymorphisms at the glutathione S-transferase *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* loci: risk of ovarian cancer by histological subtype // *Carcinogenesis*. Vol. 22. P. 67–72.
22. Sreeja L., Syamala V. S., Syamala V. et al., 2007. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of *XRCC1* Arg399Gln and *XPB* Lys751Gln in lung cancer patients from India // *Cancer Detect Prev.* Vol. 31. N4. P. 303–309.
23. Tamer L., Ercan B., Ercan S. et al., 2006. *CYP2C19* polymorphisms in patients with gastric and colorectal carcinoma // *Int. J. Gastrointest. Cancer*. Vol. 37. N 1. P. 1–5.
24. Tuimala J., Szekely G., Cundy S., et al., 2002. Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity // *Carcinogenesis*. Vol. 23. N 6. P. 1003–1008.
25. Wang X. L., Mahaney M. C., Sim A. S. et al., 1997. Genetic Contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Vol. 17. P. 3147–3153.
26. Yang J., Ambrosone C. B., Hong C. C. et al., 2007. Relationships between polymorphisms in *NOS3* and *MPO* genes, cigarette smoking and risk of post-menopausal breast cancer // *Carcinogenesis*. Vol. 28 (6). P. 1247–1253.

The association gene polymorphisms with risk of cancer in long-term «low-dose» γ -irradiation exposure

N. V. Litvjakov, M. B. Freidin, R. M. Takhauov, A. M. Ageeva, N. M. Volkova, P. V. Ivanina, O. O. Goncharik, E. O. Vasilyeva, E. V. Skobeljskaya, A. B. Karpov

✿ **SUMMARY:** The association of 13 biallelic polymorphisms of genes *hOGG1 977C>G*, *XPD1 2251A>C*, *XPG1 3310G>C*, *XRCC1: 580C>T*, *839G>A*, *1196G>A* *GSTT1* («+»/«-»), *GSTM1* («+»/«-»), *CYP2C19 681G>A*, *NOS3: -665C>T*, *774C>T*, *894G>T*, *VNTRint4* with risk of development of malignant new growths (MNG) in conditions of "low-dose" ionizing irradiation was investigated. In 1 group of irradiated patients of malignant new growths there are 96 persons, in 2 group of non-irradiated patients of MNG — 135

persons, in 3 control group — 148 healthy irradiated workers of the Siberian Group of Chemical Enterprises. By means of procedure FDR it is shown that only polymorphic variants of gene *CYP2C19 681G** are authentically associated with risk of occurrence of MNG against an irradiation. 1 genotype consisting of a combination of 5 polymorphic loci is selected. Frequency of occurrence of this genotype in 1 group makes 16,9% (14/83), in 2 group — 1,0% (1/100), in 3 group — 0,84% (1/119). At its carriers in conditions of low-dose irradiation more than in 20 times the risk of occurrence of MNG (OR between 1 and 3 groups (95% CI) = 24,14 (3,21–502,64) increases; $p = 0,0000581$, taking into account the correction of Bonferroni $p = 0,01046$)

✿ **KEY WORDS:** human; "low-doses" γ -irradiation exposure; risk of malignant new growths; biallelic polymorphisms genes.

✿ Информация об авторах

Литвяков Николай Васильевич — к. б. н.

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: nvlitv72@sibmail.com, mail@sbrc.ru

Фрейдin Максим Борисович — к. б. н.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология» Томского научного центра СО РАМН. 636013, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск-13, а/я №130. E-mail: mfreidin@well.ox.ac.uk

Тахауов Равиль Манихович — д. м. н.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология» Томского научного центра СО РАМН. 636013, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск-13, а/я №130. E-mail: mail@sbrc.ru

Агеева Алена Михайловна —

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: mail@sbrc.ru

Волкова Наталья Михайловна —

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: mail@sbrc.ru

Иванина Полина Васильевна —

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: ivaninap@mail.ru

Гончарик Олеся Олеговна —

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: goo15@ngs.ru

Васильева Елена Олеговна — к. б. н.

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: veo2109@rambler.ru

Скобельская Елена Владимировна —

Северский биофизический научный центр Федерального медико-биологического агентства. 636039, Томская область, ЗАТО Северск, пр. Коммунистический, 87. E-mail: mail@sbrc.ru

Карпов Андрей Борисович — д. м. н., профессор.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная медицина и радиобиология» Томского научного центра СО РАМН. 636013, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск-13, а/я №130. E-mail: mail@sbrc.ru

Litvjakov Nikolay Vasiljevich — cand. biol. sci.

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: nvlitv72@sibmail.com, mail@sbrc.ru

Freidin Maxim Borisovich — cand. biol. sci.

636013, Tomsk Region, Seversk-13, PB №130. E-mail: mfreidin@well.ox.ac.uk

Takhauov Ravil Manikhovich — MD, PhD, professor.

636013, Tomsk Region, Seversk-13, PB №130. E-mail: mail@sbrc.ru

Ageeva Aljona Mikhaylovna —

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: mail@sbrc.ru

Volkova Natalja Mikhaylovna —

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: mail@sbrc.ru

Ivanina Polina Vasiljevna —

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: ivaninap@mail.ru

Goncharik Olesja Olegovna —

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: goo15@ngs.ru

Vasilyeva Elena Olegovna — cand. biol. sci.

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: veo2109@rambler.ru

Skobeljskaya Elena Vladimirovna —

636039, Tomsk Region, Seversk, Kommunistichesky av., 87, Russia. E-mail: mail@sbrc.ru

Karpov Andrey Borisovich — MD, PhD, professor.

636013, Tomsk Region, Seversk-13, PB №130. E-mail: mail@sbrc.ru