

Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В., Тюрин А.В., Калинина Е.Ю.

## Полиморфизм генов детоксикации цитохрома P-450 у подростков в зависимости от степени контаминации организма тяжёлыми металлами

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, Оренбург

**Введение.** Изменения в организме детей и подростков, направленные на приспособление к химическим факторам окружающей среды, определяются генетическим полиморфизмом в генах биотрансформации ксенобиотиков, обуславливая степень чувствительности детского организма к загрязнителям, что является основой современной персонализированной профилактической медицины при управлении рисками здоровью детского населения при действии химических факторов окружающей среды.

**Материал и методы.** Для этого в волосах 256 практически здоровых подростков методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии определены микроэлементы, включая тяжёлые металлы — свинец и кадмий. В зависимости от уровня содержания последних сформированы две группы подростков для определения шести генов семейства цитохрома P-450. 1-ю группу составили подростки, у которых содержание свинца и кадмия превышало средние российские показатели; 2-ю группу — подростки, у которых вышеуказанные тяжёлые металлы были на уровне средних российских нормативов.

**Результаты.** Исследования показали, что у подростков 1-й группы в сравнении с данными подростков 2-й группы выявлено увеличение количества носителей двух мутантных аллелей по локусу rs 1048943 (ген CYP1A1) в 3,08 раза, по rs 464621 (ген CYP1A1) в 1,8 раза; по локусу rs 2069522 (ген CYP1A2) в 3,63 раза; по локусу rs 1799853 (ген CYP2C9\*2) в 4,5 раза; по локусу rs 1057910 (ген CYP2C9\*3) в 3,8 раза и по локусу rs 2279343 (ген CYP2B6) в 4,25 раза. При этом носителей двух нормальных аллелей у подростков 1-й группы по локусу rs 1048943 (ген CYP1A1) в 5,14 раза; по локусу rs 2279343 (ген CYP2B6) в 6,5 раза было меньше, чем среди подростков 2-й группы; а по локусу rs 464621 (ген CYP1A1), rs 2069522 (ген CYP1A2), rs 1799853 (ген CYP2C9\*2), rs 1057910 (ген CYP2C9\*3) носители нормальной гомозиготы отсутствовали.

**Заключение.** Подростки 1-й группы с контаминацией организма тяжёлыми металлами являются носителями достоверно в большем количестве патологических мутаций в генах системы детоксикации цитохрома P-450 в сравнении с данными подростков 2-й группы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** тяжёлые металлы; элементный дисбаланс; полиморфизм генов; цитохромы P-450.

**Для цитирования:** Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В., Тюрин А.В., Калинина Е.Ю. Полиморфизм генов детоксикации цитохрома P-450 у подростков в зависимости от степени контаминации организма тяжёлыми металлами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (5): 478-482. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-478-482>

**Для корреспонденции:** Булычева Екатерина Владимировна, кандидат мед. наук, доц., доц. каф. профилактической медицины ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. E-mail: e-sosnina@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Сетко Н.П.; сбор и обработка материала – Сетко А.Г., Булычева Е.В., Калинина Е.Ю.; статистическая обработка – Булычева Е.В.; написание текста – Сетко Н.П., Сетко А.Г.; редактирование – Сетко Н.П., Булычева Е.В.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила: 05.12.2019

Принята к печати: 25.02.2020

Опубликована: 07.07.2020

Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V., Tyurin A.V., Kalinina E.Yu.

## Polymorphism of p-450 cytochrome detoxication genes in adolescents depending on the degree of contamination of the organism by heavy metals

Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russian Federation

**Introduction.** Changes in the body of children and adolescents aimed at adapting to environmental factors are determined by genetic polymorphism in xenobiotic biotransformation genes, determining the degree of susceptibility of the child's body to pollutants, which is the basis of modern personalized preventive medicine when managing risks to the health of the child population under the influence of environmental factors.

**Material and methods.** Trace elements, including heavy metals, lead and cadmium, were determined in the hair of 256 practically healthy teenagers by atomic absorption spectrophotometry. Depending on the level of content of the latter, two groups of adolescents were formed to determine six genes of the cytochrome P-450 family. Group 1 consisted of adolescents whose cadmium lead content exceeded the average Russian indices. The second group included adolescents whose heavy metals were above the level of average Russian standards.

**Results.** Studies have shown that in adolescents of the 1st group, compared with the data of adolescents of the 2nd group, an increase in the number of carriers of two mutant alleles at the locus rs 1048943 (gene CYP1A1) is 3.08 times, rs 464621 (gene CYP1A1) is 1.8 times; locus rs 2069522 (CYP1A2 gene) 3.63 times; locus rs 1799853 (CYP2C9 \* 2 gene) 4.5 times; locus rs 1057910 (gene CYP2C9 \* 3) 3.8 times and locus rs 2279343 (gene CYP2B6) 4.25 times. Moreover, carriers of two normal alleles in adolescents of the first group at the locus rs 1048943 (gene CYP1A1) were 5.14 times; locus rs 2279343 (CYP2B6 gene) was 6.5 fold less than among adolescents of the 2nd group; and at the locus rs 464621 (gene CYP1A1), rs 2069522 (gene CYP1A2), rs 1799853 (gene CYP2C9 \* 2), rs 1057910 (gene CYP2C9 \* 3) there were no carriers of normal homozygotes.

**Conclusion.** Group 1 adolescents with heavy metal contamination of the body are carriers significantly in a greater number of pathological mutations in the genes of the cytochrome P-450 detoxification system in comparison with data from group 2 adolescents.

**Key words:** heavy metals; elemental imbalance; gene polymorphism; cytochromes P450.

**For citation:** Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V., Tyurin A.V., Kalinina E.Yu. Polymorphism of p-450 cytochrome detoxication genes in adolescents depending on the degree of contamination of the organism by heavy metals. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (5): 478-482. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-478-482>. (In Russian)

**For correspondence:** Ekaterina V. Bulycheva, MD, Ph.D., Associate Professor of the Department of Preventive Medicine, Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: e-sosnina@mail.ru

**Information about the authors:**

Setko N.P., <http://orcid.org/0000-0003-3373-4695>; Setko A.G., <http://orcid.org/0000-0002-9724-8672>; Bulycheva E.V., <http://orcid.org/0000-0002-2915-2046>; Tyurin A.V., <http://orcid.org/0000-0003-4263-0548>; Kalinina E.A., <http://orcid.org/0000-0003-2895-0318>

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Contribution:** Setko N.P. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, editing; Setko A.G. – collection and processing of material, writing the text; Bulycheva E.V. – collection and processing of material, statistical treatment, writing the text, editing; Tyurin A.V. – writing the text, editing; Kalinina E.A. – collection and processing of material. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: December 05, 2019

Accepted: February 25, 2020

Published: July 07, 2020

## Введение

Изменения в организме детей и подростков, направленные на приспособление к факторам окружающей среды, связаны с тремя основными генетическими факторами – это мутационный процесс, поток генов и генетический дрейф [1]. В настоящее время ведущими загрязнителями окружающей среды являются тяжёлые металлы, которые характеризуются склонностью к накоплению в тканях организма человека, высоким потенциалом токсичности при непродолжительной экспозиции и низкой концентрацией [2–4]. Установленные особенности токсичности металлов в организме человека, в основу которого положена способность генерировать металлами активные формы кислорода и модулировать активность ферментов, ведут к сложным взаимодействиям металлов с ДНК, а также с белками и молекулами клеток тканей, и поэтому сегодня активно исследуется роль генетического полиморфизма в генах биотрансформации ксенобиотиков в модификации уровня биомаркеров эффекта [5, 6].

Ключевым ферментом метаболизма ксенобиотиков, в том числе тяжёлых металлов, является цитохром P-450-зависимые монооксигеназы. Данные ферменты обеспечивают внедрение активированного кислорода непосредственно в молекулу субстрата, что приводит к образованию окисленного, более гидрофильного продукта и молекулы воды [7–9]. Предполагается, что иммунная и биохимическая системы адаптации организма к низкомолекулярным ксенобиотикам филогенетически и функционально взаимосвязаны [7]. Под действием ферментов биотрансформации ксенобиотики превращаются в реактивные метаболиты, которые образуют аддукты с макромолекулами организма и становятся, таким образом, гаптенами.

Организм подростка в связи с функциональной незрелостью тканей, систем адаптации и защиты особенно чувствителен к влиянию сложного комплекса тяжёлых металлов окружающей среды и изменению геномной стабильности [2].

В этой связи приобретает актуальность исследование генетического полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (семейство цитохрома P-450 и глутатионовых S-трансфераз) [6, 10–13] как наиболее важных представителей системы детоксикации тяжёлых металлов, так как полиморфные варианты этих генов ассоциированы с риском развития целого ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе и экологически обусловленных [9, 14]. Более того, изучение срочных эффектов воздействия тяжёлых металлов на организм до появления клинических симптомов у подростков с различными генотипами P-450

является актуальным и позволяет выявить группы высокого генотоксического риска и принять превентивные меры по предотвращению негативных последствий для здоровья подростков, проживающих на территориях с высокой степенью контаминации биосред организма подросткового населения тяжёлыми металлами.

Цель исследования – выявить особенности полиморфизма генов детоксикации цитохрома P-450 у подростков в зависимости от степени контаминации организма тяжёлыми металлами.

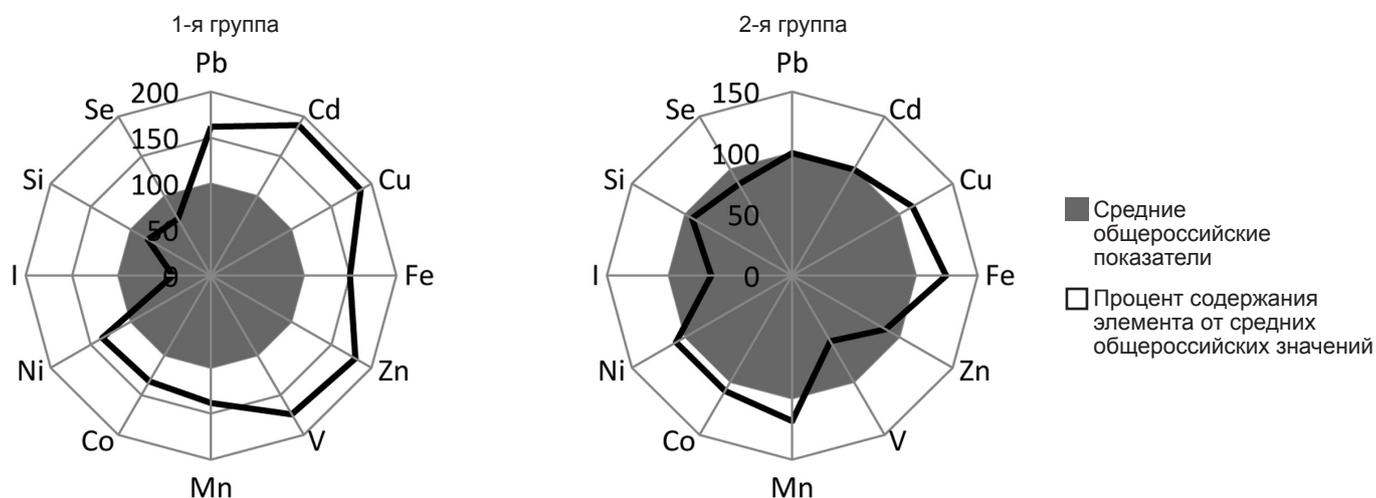
## Материал и методы

Исследования проводились у 256 практически здоровых подростков в возрасте 15–17 лет. Обследование детей проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и наличием информированного согласия на обследование.

Оценка степени контаминации тяжёлыми металлами в биосредах подростков исследуемых групп проведена путём определения их содержания в волосах методом атомно-адсорбционной спектроскопии в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.776-99 и МУК 4.1.777-99 на базе санитарно-химической лаборатории ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Лицензия № Ф-56-01-000-803). Исследование волос в качестве субстрата для оценки микроэлементного статуса подростков определялось неинвазивностью метода, возможностью получения ретроспективных данных о степени контаминации тяжёлыми металлами, а также известным научным фактом о том, что уровень содержания тяжёлых металлов в волосах является пропорциональным отражением уровня этих металлов в других биосредах организма человека [15–21].

На основании уровня содержания в волосах обследуемых подростков таких тяжёлых металлов, как свинец и кадмий, сформированы две группы: 1-я группа ( $n = 120$ ) – подростки, у которых содержание свинца и кадмия превышало средние российские показатели; 2-я группа ( $n = 136$ ) – подростки, у которых содержание указанных выше тяжёлых металлов было на уровне средних российских показателей.

У подростков обеих исследуемых групп определены шесть генов семейства цитохрома P-450 (CYP450) – ген CYP1A1 (rs1048943), ген CYP1A1 (rs4646421), ген CYP1A2 (rs2069522, rs1799853), ген CYP2C9\*2 (rs1057910), ген CYP2C9\*3 (rs2279343), ген CYP2B6, для чего из образцов биоматериала (мазков со слизистой ротовой полости) выделялась геномная ДНК методом переосаждения нуклеиновых кислот с помощью реагента Проба-НК (ДНК-Технология, Россия).



Элементный портрет подростков обследуемых групп в зависимости от степени контаминации тяжёлыми металлами.

Исследование полиморфных вариантов изучаемых генов проводилось методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразноцепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan) с помощью наборов праймеров (НПО Синтол, Россия) на детектирующем амплификаторе DTlite (ДНК-Технология, Россия) с последующим секвенированием продуктов амплификации на автоматическом генетическом анализаторе Нанофор-5 (НПО Синтол, Россия).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов, несущих «га-ситель» на 3'-конце и флуоресцентных красителей (FAM и R6G) на 5'-конце. Результаты интерпретировали исходя из

анализа графиков накопления флуоресценции. Общий объём реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

**Частота генотипов полиморфных генов цитохрома Р-450 у подростков исследуемых групп**

Наименование генотипа и аллелей	Частота аллельных вариантов %	исследуемая группа подростков	
		1-я	2-я
CYP1A1 (rs 1048943)	AA	7	36
	AG	16	39
	GG	77	25
CYP1A1 (rs 464621)	TT	0	36
	TC	19	39
	CC	45	25
CYP1A2 (rs 2069522)	CC	0	43
	CT	31	38
	TT	69	19
CYP2C9*2 (rs 1799853)	CC	0	45
	CT	15	36
	TT	85	19
CYP2C9*3 (rs 1057910)	AA	0	45
	AC	31	37
	CC	69	18
CYP2B6 (rs 2279343)	AA	6	39
	AG	43	49
	GG	51	12

**Результаты**

Анализ данных содержания тяжёлых металлов (свинца и кадмия) и биотических концентраций микроэлементов в волосах подростков, представленный на рисунке, позволил сформировать две группы подростков в зависимости от уровня содержания таких тяжёлых металлов, как свинец и кадмий.

В элементном портрете подростков 1-й группы отмечалось в сравнении со средними российскими показателями превышение свинца на 62%, кадмия – на 89%, а также установлен дисбаланс в содержании биотических концентраций, характеризующийся превышением меди на 86,6%, ванадия – на 74,2%, марганца – на 38,5%, кобальта – на 32,8%, никеля – на 35,5% на фоне снижения йода на 58,8%, кремния – на 21,3%, селена – на 28,6%. В элементном же портрете подростков 2-й группы сравнения содержание свинца и кадмия было на уровне средних российских показателей, а превышение биотических концентраций железа составляло 24,6%, меди – 12,5%, марганца – 18,6%, кобальта – 8,6%, никеля – 8,6%; при этом содержание цинка было снижено на 12,5%, ванадия – на 38,2%, йода – на 34,6%, селена – на 13,8%, кремния – на 6,4%.

Результаты генотипирования полиморфных вариантов генов семейства цитохрома Р-450 представлены в таблице и свидетельствуют о том, что в результате биотрансформации тяжёлых металлов в организме подростков происходят функциональные изменения активности ферментов вследствие активации тяжёлых металлов, большего образования промежуточных метаболитов (ПМ), имеющих один или два мутантных аллеля. Так, у подростков 1-й группы с высоким уровнем контаминации организма тяжёлыми металлами по сравнению с данными 2-й группы выявлено увеличение количества носителей двух мутантных аллелей по локусу rs 1048943 (ген CYP1A1) в 3,08 раза, по rs 464621 (ген CYP1A1) в 1,8 раза; по локусу rs 2069522 (ген CYP1A2) в 3,63 раза; по локусу rs 1799853 (ген CYP2C9\*2) в 4,5 раза; по локусу rs 1057910 (ген CYP2C9\*3) в 3,8 раза и по локусу rs 2279343 (ген CYP2B6) в 4,25 раза. При этом носителей двух нормальных аллелей у

подростков 1-й группы по локусу rs 1048943 (ген *CYP1A1*) в 5,14 раза; по локусу rs 2279343 (ген *CYP2B6*) в 6,5 раза было меньше, чем среди подростков 2-й группы; а по локусу rs 464621 (ген *CYP1A1*), rs 2069522 (ген *CYP1A2*), rs 1799853 (ген *CYP2C9\*2*), rs 1057910 (ген *CYP2C9\*3*) носители нормальной гомозиготы отсутствовали.

## Обсуждение

Установленный дисбаланс в содержании биотических концентраций эссенциальных микроэлементов в организме подростков обеих групп, вероятно, обусловлен, с одной стороны, накоплением токсических микроэлементов, а с другой стороны – изоморфным замещением элементов внутри организма в силу существующей конкуренции за протон [17].

Полученные данные свидетельствуют о том, что такие тяжёлые металлы, как свинец, кадмий, накапливаясь в организме подростков (1-я исследуемая группа), подвергаются биотрансформации за счёт функциональной активности цитохрома P-450, затрагивая генные механизмы регуляции. Известно, что каждому индивидууму свойственна уникальная конфигурация генов, ответственных за синтез ферментов системы биотрансформации и соответственно уникальную реакцию каждого человека на повреждающие химические факторы окружающей среды, а причиной генетических и фенотипических различий является полиморфизм соответствующих генов ([12, 20]. В процессе биотрансформации экзогенные ксенобиотики, в том числе тяжёлые металлы, как правило, трансформируются в менее активные и более инертные метаболиты; и при этом наиболее интенсивно происходит индукция гена *CYP1A1*. На сегодняшний день идентифицированы четыре полиморфизма в гене *CYP1A1*. Исследованный в данной работе вариант *CYP1A1* (rs 1048943) характеризуется транзицией аденина на гуанин в положении 2455 в 7-м экзоне гена, что приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности белка, в результате чего продуцируется фермент, активность которого в 2 раза выше, чем в исходном белке, и ведёт к увеличению концентрации недо-

окисленных промежуточных токсических метаболитов, накоплению свободных радикалов, что резко увеличивает возможность мутационных изменений ДНК. Установлено, что полиморфный вариант в 3 раза чаще встречался среди обследуемых подростков 1-й группы с высокой контаминацией организма тяжёлыми металлами по сравнению с данными подростков из 2-й группы сравнения и может рассматриваться в качестве фактора риска развития ряда мультифакторных заболеваний.

Учитывая, что *CYP1A2* является членом суперсемейства цитохромов P-450 и представлен монооксигеназой, которая катализирует метаболизм ксенобиотиков, то полиморфизм rs 2069522 приводит к снижению монооксигеназной активности, которая в большем проценте встречается у подростков 1-й группы. Активность *CYP2B6*, расположенного в 19-й хромосоме, локусе 19q13.2, регулируется посредством андростанового и глюкокортикоидными рецепторами. Полиморфизм rs 2279343, исследованный в данной работе, приводит у большего процента подростков с контаминацией организма тяжёлыми металлами к снижению функциональной активности монооксигеназ. Цитохромы *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* играют значительную роль в окислении как тяжёлых металлов, так и образующихся эндогенных соединений за счёт проявления эпоксигеназной активности.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что подростки с контаминацией организма тяжёлыми металлами являются носителями большего количества патологических мутаций в генах системы детоксикации цитохрома P-450 и свидетельствуют о возможности использования идентификации генов цитохрома P-450 и генов-модификаторов, анализа ассоциации их полиморфизма в ранней диагностике мультифакторных заболеваний, обусловленных воздействием ксенобиотиков, в том числе тяжёлыми металлами среды обитания подростков, и определяет разработку персонализированных профилактических мероприятий в рамках пре-диктивной медицины.

## Литература

(пп. 1, 9–14, 19–21 см. References)

1. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. *Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания: монография*. Пермь; 2016. 300 с.
2. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А. и соавт. Чувствительность генома и особенность проявления генотоксических эффектов у детей-подростков, подвергающихся воздействию радона в учебных и жилых помещениях школы-интерната. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010; (5): 12–8.
3. Долгих О.В., Кривцов А.В., Гугович А.М. и соавт. Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводородов на работающих. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (12): 30–3.
4. Алтухов Ю.П. *Генетические процессы в популяциях*. М.: Академкнига; 2003. 431 с.
5. Григорьева С.А., Никитина В.А., Ревазова Ю.А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена. *Гигиена и санитария*. 2007; (5): 62–3.
6. Баранов В.С. Молекулярная медицина – основа генной терапии. *Молекулярная биология*. 2004; 34 (4): 684–95.
7. Кулинецкий В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. *Соросовский образовательный журнал*. 1999; (1): 8–12.
8. Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. М.: Оникс 21 век, Мир; 2004. 272 с.
9. Setko N.P., Setko A.G. Дисбаланс микроэлементов, как критерий донозологической гигиенической диагностики состояния здоровья детей. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2006; (12): 222–4.
10. Setko N.P., Setko I.M. Оценка баланса микроэлементов у детей промышленного города, как интегрального показателя донозологической диагностики экологически обусловленной патологии. *Микроэлементы в медицине*. 2004; 5 (4): 130–1.
11. Setko A.G., Vyalchina N.E., Setko I.M. Особенности микроэлементного портрета младших школьников, проживающих на территориях промышленного города с разным уровнем антропогенной нагрузки. В кн.: *Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития медико-профилактического дела в Российской Федерации»*. Казань; 2006: 264–7.

## References

1. Hereford J. A quantitative survey of local adaptation and fitness trade-offs. *Am Nat*. 2009; (5): 579–88. DOI: <https://doi.org/10.1086/597611>
2. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. *Peculiarities of immunological and genetic disorders in humans under conditions of habitat destabilization: monography [Osobennosti immunologicheskikh i genicheskikh narusheniy cheloveka v usloviyakh destabilizatsii sredy obitaniya: monografiya]*. Perm; 2016. 300 p. (in Russian)
3. Druzhinin V.G., Akhmat'yanova V.R., Golovina T.A. et al. Genome sensitivity and the peculiarity of the manifestation of genotoxic effects in adolescent children exposed to radon in educational and residential premises of a boarding school. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2010; (5): 12–8. (in Russian)
4. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Gugovich A.M. et al. Immunological and genetic markers of the effects of aromatic hydrocarbons on workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2012; (12): 30–3. (in Russian)
5. Altukhov Yu.P. *Genetic processes in populations [Geneticheskiye protsessy v populyatsiyakh]*. Moscow: Akademkniga; 2003. 431 p. (in Russian)

6. Grigor'yeva S.A., Nikitina V.A., Revazova Yu.A. The relationship of allelic variants of xenobiotic detoxification genes with the cytogenetic response to the effect of the mutagen. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2007; (5): 62–3. (in Russian)
7. Baranov V.S. Molecular medicine is the basis of gene therapy. *Molekulyarnaya biologiya*. 2004; 34 (4): 684–95. (in Russian)
8. Kulinskij V.I. Xenobiotics disposal. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 1999; (1): 8–12. (in Russian)
9. Ghisari M., Long M., Bonfeld-Jorgensen E.C. Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1 and COMT genes in Greenlandic Inuit and Europeans. *Circumpolar Health* (2013). Available at: <http://www.circumpolarhealthjournal.net/index.php/ijch/article/view/21113> (accessed 05.11.2019). DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21113>
10. Archakov A.I., Bachmanova G.I. *Cytochrome P-450 and active oxygen*. Taylor & Francis; 1990: 105–44.
11. Archakov A.I., Bachmanova G.I., Sandler M.K. et al. Cytochrome P-450 database and its scientific application. In: *Proceedings of 7<sup>th</sup> international conference on biochemistry and biophysics of cytochrome P-450*. Moscow; 1992: 673–9.
12. Joseph T., Kusumakumary P., Chacko P. et al. Genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in Indian children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43 (5): 560–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.20167>
13. Maekawa K., Harakawa N., Sugiyama E. Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37 (9): 1895–903.
14. Kazuma K., Nishigaki M., Tokunaga-Nakawatase Y. Randomized controlled trial of the effectiveness of genetic counseling and a distance, compute program for adult offspring of patients with type 2 diabetes: background, study protocol, and baseline patient characteristics. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 831735.
15. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. *Bioelements in medicine [Bioelementy v meditsine]*. Moscow; 2004. 272 p. (in Russian)
16. Setko N.P., Setko A.G. Imbalance of microelements as a criterion for prenosological diagnosis of children's health. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; (12): 222–4. (in Russian)
17. Setko N.P., Setko I.M. Evaluation of the balance of trace elements in children of an industrial city as an integral indicator of prenosological diagnosis of environmentally related pathology. *Mikroelementy v meditsine*. 2004; 5 (4): 130–1. (in Russian)
18. Setko A.G., Vyal'tsina N.Ye., Setko I.M. Features of the microelement portrait of younger schoolchildren living in the territories of an industrial city with different levels of anthropogenic load. In: *Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems and prospects for the development of medical and preventive care in the Russian Federation" [Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nyye problemy i perspektivy razvitiya mediko-profilakticheskikh del v Rossiyskoy Federatsii"]*. Kazan; 2006: 264–7. (in Russian)
19. Pavanello S., Clonfero E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. *Mutat Res*. 2000; 463 (3): 285–308.
20. Rendic S., Gnedrich F.P. Summary of information on the effects of ionizing and non-ionizing radiation on cytochrome P450 and other drug metabolizing enzymes and transporters. *Curr Drug Metab*. 2012; 13 (6): 787–814. DOI: <https://doi.org/10.1089/cdm.2011.0003>
21. Finney L.A., O'Halloran T.V. Transition metal speciation in the cell: insights from the chemistry of metal ion receptors. *Science*. 2013; 9 (300): 931–6.