

УДК 615.916'149:616.153.96-001.16

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *HSP1A* С ФОРМИРОВАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

© 2016 г. Ю. И. Черняк

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, г. Ангарск

С целью выявления ассоциации полиморфных локусов генов *HSP1A* (семейство *HSP70*) с формированием хронической ртутной интоксикации (ХРИ) были обследованы 87 бывших рабочих производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути. Изучены полиморфные варианты генов *HSPA1B* (+1267A/G и +2074G/C) и *HSP1AL* (+2437T/C), для которых последовательно осуществлен ПЦР-ПДРФ анализ, использована логистическая регрессия для различных генетических моделей. Выявлены значимые отличия для генотипа GG локуса 1267A/G гена *HSPA1B* между группами рабочих, что выразилось в его повышенной частоте ($p = 0,003$) в группе пациентов с диагнозом ХРИ ($n = 45$) по сравнению с группой рабочих без данного заболевания ($n = 42$). Рecessивная генетическая модель обнаружила сильную ассоциацию гомозиготного по редкому аллелю GG генотипа с развитием ХРИ ($OR = 13,26$, $p = 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли *HSPA1* в механизмах формирования и прогрессирования ХРИ, что будет способствовать выработке критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития этого заболевания.

Ключевые слова: ртуть, хроническое воздействие, хроническая ртутная интоксикация, белки теплового шока 70, полиморфизм генов

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC LOCI *HSP1A* GENES WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC MERCURY INTOXICATION

Yu. I. Chernyak

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

The present study investigated the association between polymorphic variants of *HSP1A* genes (*HSP70* gene family) and chronic mercury intoxication (CMI) development in 87 workers of caustic soda production plant, who have been chronically exposed to mercury vapor. The polymorphic loci *HSPA1B* (+1267A/G и +2074G/C) and *HSP1AL* (+2437T/C) were studied. Genotyping was performed using PCR-RFLP and logistic regression analysis was used for three genetic models for the investigation of the required associations. We found that frequency of genotype GG *HSPA1B* (+1267A/G) in group of patients with CMI ($n = 45$) was higher ($p = 0.003$) compared with the group of workers without the disease ($n = 42$). Recessive genetic model found a strong association of the homozygous GG genotype for rare allele with the development of CMI ($OR = 13.26$, $p = 0.001$). The obtained associations indicate that the *HSPA1* could be important in mechanisms of CMI development and progression and help to develop the criteria for assessing individual's susceptibility to its development.

Keywords: mercury, chronic exposure, chronic mercury intoxication, heat shock protein 70, genetic polymorphism

Библиографическая ссылка:

Черняк Ю. И. Ассоциация полиморфных локусов генов *HSP1A* с формированием хронической ртутной интоксикации // Экология человека. 2016. № 9. С. 10–14.

Chernyak Yu. I. Association of Polymorphic Loci *HSP1A* Genes with the Development of Chronic Mercury Intoxication. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 9, pp. 10-14.

Элементарная ртуть является естественным металлом (Hg^0), который используется в химической промышленности, применяется при изготовлении электротехнического и измерительного оборудования, электрических ламп. Токсическое воздействие паров металлической ртути на человека сопровождается нежелательными эффектами со стороны многих систем и органов, включая центральную нервную систему. Преимущественным путем поступления в организм Hg^0 является ингаляционный, а основным источником для профессионально экспонированных когорт — несовершенные производственные технологии. Поступая через легкие, липофильная Hg^0 растворяется в крови и легко преодолевает гемэнцефалический барьер, вступает в реакцию с органическими соединениями, задерживаясь в мозгу значительное время [6]. При этом воздействие Hg^0 сопровождается широким

спектром когнитивных, личностных, сенсорных и двигательных нарушений [4, 6, 14].

По мнению О. Л. Лахмана и соавт. [2], патофизиологические механизмы формирования и прогрессирования тяжелого органического поражения головного мозга у больных в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ) недостаточно изучены. У таких пациентов регистрируются статистически значимые очаги субатрофии мозжечка (методом ЯМР-томографии), что расценивается как признак нейродегенеративных процессов. Данный факт определяет интерес к белкам теплового шока (HSPs), поскольку известна их цитопротекторная роль при различных нейродегенеративных заболеваниях [12]. В частности, белки семейства HSP70 (*HSPA1*) кооперируются с некоторыми другими шаперонами при фолдинге поврежденных или вновь синтезиро-

ванных белков, осуществляют конформационную регуляцию сигнальных белков, являясь ключевым компонентом поддержания клеточного гомеостаза [7, 13]. Попадая в организм, ртуть вызывает индукцию синтеза и увеличение содержания HSP70 в крови и органах-мишенях, а ее поступление в головной мозг сопровождается накоплением aberrантных белков [5].

В литературе отсутствуют сведения, указывающие на развитие нейродегенеративных заболеваний у экспонированных ртутью лиц, за исключением сообщения о редком случае развития синдрома Паркинсона у пациента, который в течение длительного времени подвергался профессиональному воздействию паров Hg⁰ [9]. Имеются данные о значимом повышении частот –110 СС и +190 СС генотипов *HSP1A1* у пациентов с синдромом Паркинсона относительно контроля [15]. В последнее время актуальны исследования ассоциаций полиморфных вариантов генов *HSP70* с продуктами экспрессии. Так Singh et al. [10] предположили, что полиморфизм *HSPA1L* (T2437C) может влиять на шаперонную функцию HSP70, а носительство СС генотипа является неблагоприятным для продолжительности жизни человека. При этом остаются не выясненными ассоциации полиморфных вариантов генов *HSPs* с процессами развития и прогрессирования ХРИ, которые способствовали бы выработке критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития заболевания.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании ассоциации полиморфных локусов генов *HSPA1* с формированием ХРИ у рабочих производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию парами металлической ртути.

Методы

Проведено обследование 87 мужчин, ранее занятых в производстве каустика методом ртутного электролиза и более 10 лет подвергавшихся хроническому воздействию паров металлической ртути на предприятиях Восточной Сибири. Обследуемые были распределены в две группы: группа 1 (n = 42) – контактировавшие с ртутью и не имеющие диагноза ХРИ, группа 2 (n = 45) – с установленным диагнозом ХРИ.

Названные группы были сформированы из рабочих двух предприятий Иркутской области, расположенных в городах Саянск и Усолье-Сибирское. На первом предприятии технология ртутного электролиза применялась с 1979 по 2006 год, на втором – с 1943 по 1998 год, после чего использовалась диафрагменная технология производства каустика.

Забор биологических образцов проводили в клинике Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований во время углубленного обследования в 2005–2012 годах. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании, одобренное в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике.

В литературе имеются данные, характеризующие загрязнение воздуха рабочей зоны ртутью и ее со-

держание в биосубстратах персонала названных предприятий [1, 3]. Многолетние наблюдения за рабочими (с конца 70-х годов прошлого века) и клиническое обследование индивидов из сформированных групп были выполнены специалистами в области профессиональной патологии на базе клиники института. У пациентов с диагнозом профессиональной ХРИ выявлено прогрессирование тяжести клинических проявлений интоксикации и формирование органического поражения нервной системы [2].

Для исследования полиморфных локусов генов *HSPA1B* (2074G/C и 1267A/G, rs1061581) и *HSPA1L* (2437T/C, rs2227956) использовали венозную кровь. Образцы крови были получены от обследованных по стандартной процедуре в Vacuette tube КЗЕ (с K₃ EDTA), которые до выполнения анализов хранили при температуре –70 °С, ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (Институт эпидемиологии, Москва, Россия). Последовательно выполняли ПЦР в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) и анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов. Для генотипирования использовали праймеры, синтезированные фирмой «Медиген» (Новосибирск, Россия), эндонуклеазы рестрикции от «Fermentas» (Литва). Структура праймеров, типы рестриктаз и условия проведения амплификации детально описаны в работе [8]. Электрофорез осуществляли в 1,5 % агарозном геле, результаты реакций оценивали в проходящем УФ-свете после окрашивания этидиумом бромидом.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft, USA) и программы с открытым доступом SNPStats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web). Различия между группами по частотам аллелей и генотипов оценивали с помощью метода сравнения относительных частот при выборе двухстороннего критерия статистической значимости. Логистическую регрессию выполняли для выявления ассоциаций изученных полиморфных локусов с ХРИ для трех видов генетических моделей – рецессивной, доминантной и аддитивной. Результаты анализа представляли в виде отношения шансов (OR), 95 % доверительного интервала (CI) и точного уровня значимости p. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p < 0,05. Использовали χ^2 -тест для проверки соответствия равновесию Харди – Вайнберга.

Результаты

Распределение частот изученных генотипов полиморфных вариантов генов *HSPA1* в обследованных группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (табл. 1). При этом значимые отличия между группами были выявлены как для аллелей, так и для генотипа GG локуса 1267A/G гена *HSPA1B*. Это выражалось в повышенной частоте G аллеля (p = 0,029) и названного генотипа в группе пациентов с диагнозом ХРИ относительно группы 1 (p = 0,003). GG генотип был обнаружен у 11 из 45 пациентов

из группы с диагнозом ХРИ, что составляло 24,4 %. При этом 11 из 12 носителей такого генотипа имели ХРИ (91,7 %). Каких-либо отличий в распределении частот аллелей или генотипов других изученных локусов не обнаружено.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов HSPA1A

Ген (полиморфный локус), аллели, генотипы	Группа 1 (n=42) абс. (%)	Группа 2 (n=45) абс. (%)	p
HSPA1B (+1267A/G)			
A	61 (73)	51 (57)	0,029
G	23 (27)	39 (43)	
AA	20 (48)	17 (38)	0,348
AG	21 (50)	17 (38)	0,263
GG	1 (2)	11 (24)	0,003
HSPA1B (+2074G/C)			
G	50 (60)	63 (70)	0,168
C	34 (40)	27 (30)	
GG	16 (38)	23 (51)	0,226
GC	18 (43)	17 (38)	0,636
CC	8 (19)	5 (11)	0,298
HSPA1L (+2437T/C)			
T	66 (79)	77 (86)	0,225
C	18 (21)	13 (14)	
TT	27 (64)	33 (73)	0,368
TC	12 (29)	11 (24)	0,599
CC	3 (7)	1 (2)	0,260

Таблица 2

Ассоциация полиморфных локусов генов HSPA1 с формированием хронической ртутной интоксикации

Ген (полиморфный локус)	Редкий аллель	Модель	OR, 95% CI, p*	AIC
HSPA1B (+1267A/G)	G	AA/AG+GG	1,50, 0,64–3,52, 0,350	123,6
		AA+AG/GG AA-AG-GG	13,26, 1,63–107,91, 0,001	114,2 119,8
HSPA1B (+2074G/C)	C	GG/GC+CC	0,59, 0,25–1,38, 0,220	123,0
		GG+GC/CC	0,53, 0,16–1,78, 0,300	123,4
		GG-GC-CC	0,66, 0,36–1,20, 0,170	122,6
HSPA1L (+2437T/C)	C	TT/TC+CC	0,65, 0,26–1,63, 0,360	123,7
		TT+TC/CC	0,30, 0,03–2,96, 0,260	123,3
		TT-TC-CC	0,64, 0,30–1,38, 0,250	123,2

Примечание. * – представлены результаты логистической регрессии для трех генетических моделей (сверху вниз): доминантной, рецессивной и аддитивной.

Результаты логистической регрессии для трех генетических моделей представлены в табл. 2.

Проведенный анализ выявил, что маркером риска развития ХРИ является гомозиготный по редкому аллелю генотип GG локуса *HSPA1B* (1267A/G), о чем свидетельствовали $OR = 13,26$, $p = 0,0013$ для рецессивной модели. Аддитивная модель для локуса *HSPA1B* (1267A/G), оценивающая вклад редкого G аллеля, также была статистически значима ($OR = 2,0$, $p = 0,030$). Однако рецессивная модель более правдоподобно описывает результаты генотипирования, поскольку имеет меньшее значение информационного критерия Акаике ($AIC = 114,2$ по сравнению с 119,8 для аддитивной модели). Отметим, что ни одна из изученных моделей для локусов *HSPA1B* (2074G/C) и *HSPA1L* (2437T/C) не выявила значимых искомым ассоциаций.

Обсуждение результатов

Центральная нервная система является одной из мишеней токсического воздействия ртути. Обнаружение признаков нейродегенеративных процессов у пациентов с диагнозом ХРИ позволило предположить, что различия в чувствительности к воздействию Hg^0 и формировании ХРИ могут зависеть от генотипов полиморфных локусов генов, в частности, белков теплового шока семейства 70. Проведенное исследование показало ассоциацию ХРИ с локусом *HSPA1B* (1267A/G), а гомозиготный генотип по редкому аллелю GG является маркером формирования и прогрессирования заболевания.

Выявлен высокий риск ($OR = 13,26$, $p = 0,0013$) для GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа у пациентов с ХРИ относительно группы рабочих без этого заболевания. Temple et al. [11] не исключают, что G аллель *HSPA1B* (+1267A/G) может ассоциировать с повышением уровня экспрессии *HSPA1A* и *HSPA1B*. Поэтому выявленная нами высокая частота генотипа GG в группе пациентов с диагнозом ХРИ может указывать на наличие ассоциации между повышенной экспрессией *HSPA1A* mRNA и развитием нейродегенеративных заболеваний.

Установлено носительство GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа у нескольких пациентов с диагнозом ХРИ. Важно отметить, что носительство данного генотипа было также выявлено у одного обследованного из группы 1 (возраст – 33 года, продолжительность контакта с парами Hg^0 13 лет). Полученные нами результаты подчеркивают необходимость наблюдения этого молодого человека, имеющего высокий потенциальный риск развития ХРИ в будущем. Обоснованность такой рекомендации подтверждается фактами постановки диагноза ХРИ рабочим, которые на первом этапе обследования были отнесены к группе не имеющих данного заболевания.

Несмотря на значимость полученных результатов, необходимо отметить ряд ограничений. Прежде всего это касается относительно небольшого количества обследованных лиц в каждой группе. При этом различия в распределении изученных генотипов оценивалось относительно другой хронически экспонированной

парами Hg⁰ группы, у представителей которой к моменту обобщения результатов клинического обследования не была диагностирована интоксикация. Вполне возможно, что у некоторых рабочих из этой группы сформируется ХРИ в будущем. Отсутствие группы сравнения из индивидов, не имевших профессионального контакта с ртутью, не позволяет получить представление о доле в популяции носителей редкой гомозиготы, которая, как продемонстрировано в нашем исследовании, высоко ассоциирована с формированием ХРИ. С другой стороны, в работе были изучены только три полиморфных локуса двух *HSPA1* генов, что не исключает значимости других локусов. В совокупности вышеизложенное подчеркивает важность и перспективность проверки наших выводов для исследований с использованием когорт пациентов с ХРИ из различных популяций.

Таким образом, выявлена сильная генетическая ассоциация GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа с развитием ХРИ. Высокая частота GG генотипа в группе пациентов с ХРИ указывает на вовлеченность HSPA1 в механизмы формирования и прогрессирования этого заболевания. Полученные результаты могут дополнить представления о механизмах формирования хронической ртутной интоксикации, имеющей признаки нейродегенеративных процессов, и будут способствовать выработке критериев оценки индивидуальной чувствительности организма и риска развития ХРИ.

Автор выражает благодарность Мериновой А. П. за техническую ассистенцию, сотрудникам клиники за организацию обследования и формирование групп, доктору биологических наук Корытиной Г. Ф. (Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа) за рекомендации по обработке результатов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Программы Фундаментальных исследований Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине» (грант № 29).

Список литературы

1. Безгодков И. В., Лаптев И. Ф., Рогалева В. В., Ефимова Н. В., Андреева О. К. Оценка ртутной опасности на предприятиях химической промышленности Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 2 (40). С. 70–74.
2. Лахман О. Л., Катманова Е. В., Константинова Т. Н., Шевченко О. И., Мещерягин В. А., Андреева О. И., Русанова Д. В., Судакова Н. Г. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью // Экология человека. 2009. № 12. С. 22–27.
3. Шаяхметов С. Ф., Лисецкая Л. Г., Мещаклова Н. М. Оценка загрязнения воздуха рабочей зоны ртутью и содержания ее в биосредах работников производства каустика и хлора // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 4 (74). С. 59–63.
4. Bast-Pettersen R., Ellingsen D. G., Efskind J., Jordskogen R., Thomassen Y. A neurobehavioral study of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor // Neurotoxicology. 2005. N 3. P. 427–437.
5. Cavanagh J. B. Long term persistence of mercury in

the brain // British Journal of Industrial Medicine. 1988. N 10. P. 649–651.

6. 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> (дата обращения: 25.05.2015).

7. Kampinga H. H., Hageman J., Vos M. J., Kubota H., Tanquay R. M., Bruford E. A., Cheetham M. E., Chen B., Hightower L. E. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins // Cell Stress Chaperones. 2009. N 1. P. 105–111.

8. Li J. X., Tang B. P., Sun H. P., Feng M., Cheng Z. H., Niu W. Q. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uyghur ethnicity // Cell Stress Chaperones. 2009. N 4. P. 355–362.

9. Miller K., Ochudlo S., Opala G., Smolicha W., Siuda J. Parkinsonism in chronic occupational metallic mercury intoxication // Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2003. N 5. P. 31–38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15098329> (дата обращения: 18.06.2015).

10. Singh R., Kølvråa S., Bross P., Jensen U. B., Gregersen N., Tan Q., Knudsen C., Rattan S. I. Reduced heat shock response in human mononuclear cells during aging and its association with polymorphisms in HSP70 genes // Cell Stress Chaperones. 2006. N 3. P. 208–215.

11. Temple S. E., Cheong K. Y., Ardlie K. G., Sayer D., Waterer G. W. The septic shock associated HSPA1B1267 polymorphism influences production of HSPA1A and HSPA1B // Intensive Care Medicine. 2004. N 9. P. 1761–1767.

12. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases // Biochemistry Research International. 2011. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/618127> (дата обращения: 14.02.2015).

13. Vos M. J., Hageman J., Carra S., Kampinga H. H. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families // Biochemistry. 2008. N 27. P. 7001–7011.

14. Wastensson G., Lamoureux D., Sällsten G., Beuter A., Barregård L. Quantitative assessment of neuromotor function in workers with current low exposure to mercury vapor // Neurotoxicology. 2008. N 4. P. 596–604.

15. Wu Y. R., Wang C. K., Chen C. M., Hsu Y., Lin S. J., Lin Y. Y., Fung H. C., Chang K. H., Lee-Chen G. J. Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease // Human Genetics. 2004. N 3. P. 236–241.

References

1. Bezgodov I. V., Laptev I. F., Rogaleva V. V., Efimova N. V., Andreeva O. K. Mercury danger assessment at the enterprises of chemical industry in Irkutsk region. *Bjulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin of ESCC SB RAMS]. 2005, 2, pp. 70–74. [in Russian]
2. Lakhman O. L., Katamanova E. V., Konstantinova T. N., Shevchenko O. I., Meshcheryagin V. A., Andreeva O. K., Rusanova D. V., Sudakova N. G. Contemporary approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ecologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2009, 12, pp. 22–27. [in Russian]
3. Shayakhmetov S. F., Lisetskaya L. G., Meshakova N. M. Assessment of air pollution with mercury in working zone and its content in biomaterials of employees at the caustic and chlorine production. *Bjulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin of ESCC SB RAMS]. 2010, 4, pp. 59–63. [in Russian]

4. Bast-Pettersen R., Ellingsen D. G., Efskind J., Jordskogen R., Thomassen Y. A neurobehavioral study of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology*. 2005, 3, pp. 427-437.
5. Cavanagh J. B. Long term persistence of mercury in the brain. *British Journal of Industrial Medicine*. 1988, 10, pp. 649-651.
6. Concise international chemical assessment document 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. WHO, Geneva, Switzerland, 2003. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf> (accessed 25.05.2015).
7. Kampinga H. H., Hageman J., Vos M. J., Kubota H., Tanquay R. M., Bruford E. A., Cheetham M. E., Chen B., Hightower L. E. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009, 1, pp. 105-111.
8. Li J. X., Tang B. P., Sun H. P., Feng M., Cheng Z. H., Niu W. Q. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uygur ethnicity. *Cell Stress Chaperones*. 2009, 4, pp. 355-362.
9. Miller K., Ochudlo S., Opala G., Smolicha W., Siuda J. Parkinsonism in chronic occupational metallic mercury intoxication. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2003, 5, pp. 31-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15098329> (accessed 18.06.2015).
10. Singh R., Kølvråa S., Bross P., Jensen U. B., Gregersen N., Tan Q., Knudsen C., Rattan S. I. Reduced heat shock response in human mononuclear cells during aging and its association with polymorphisms in HSP70 genes. *Cell Stress Chaperones*. 2006, 3, pp. 208-215.
11. Temple S. E., Cheong K. Y., Ardlie K. G., Sayer D., Waterer G. W. The septic shock associated HSPA1B1267 polymorphism influences production of HSPA1A and HSPA1B. *Intensive Care Medicine*. 2004, 9, pp. 1761-1767.
12. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases. *Biochemistry Research International*. 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/618127> (accessed 14.02.2015).
13. Vos M. J., Hageman J., Carra S., Kampinga H. H. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry*. 2008, 27, pp. 7001-7011.
14. Wastensson G., Lamoureux D., Sällsten G., Beuter A., Barregård L. Quantitative assessment of neuromotor function in workers with current low exposure to mercury vapor. *Neurotoxicology*. 2008, 4, pp. 596-604.
15. Wu Y. R., Wang C. K., Chen C. M., Hsu Y., Lin S. J., Lin Y. Y., Fung H. C., Chang K. H., Lee-Chen G. J. Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease. *Human Genetics*. 2004, 3, pp. 236-241.

Контактная информация:

Черняк Юрий Ильич — доктор биологических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Федерального агентства научных организаций

Адрес: 665827, г. Ангарск, а/я 1170

E-mail: yuri_chernyak@hotmail.com