

## ПОЛИМОРФИЗМ В ГЕНАХ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С БИОТРАНСФОРМАЦИЕЙ КСЕНОБИОТИКОВ

В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычкова

ГУ Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук,  
Москва, Россия, e-mail: ecolab@medgen.ru

Обзор содержит краткую информацию об экогенетических исследованиях, выполненных в лаборатории экологической генетики МГНЦ РАМН за 15-летний период времени. Охарактеризованы особенности распределения маркеров генов в группах, подверженных воздействию асбеста, фтора и других ксенобиотиков. На основании полученной информации рассматривается явление поляризации аллельных концентраций между больными с профессиональной патологией и группами, устойчивыми к действию производственной вредности. Приводится новая информация о полиморфных генах в связи с реакцией индивидов на множество факторов внешней среды. Анализ полиморфных локусов гена  $\delta$ -аминолевулинат дегидратазы (*ALAD*) среди больных со свинцовой интоксикацией и в контроле подтверждает связь между *MspI*+ (*ALAD*\*2)-аллелем и развитием профессионального заболевания. Обсуждаются перспективы экогенетического направления.

Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или, напротив, к дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или мультифакториальных болезней, возникающих в результате таких контактов. Систематические наблюдения исследователей наводят на мысль, что возможность того или иного человека заниматься определенными формами трудовой деятельности определяется, в частности, наследственными особенностями.

Множество агентов внешней среды, с которыми соприкасаются люди, можно считать новыми, если принять во внимание весь огромный предшествующий период исторического развития *Homo sapiens*. Воздействующие на организм факторы внешней среды подразделяются на естественные и искусственные, биотические и абиотические. К относительно «новым» средовым факторам следует отнести ксенобиотики – инородные для нормального метаболизма вещества с потенциальным биологическим эффектом (десятки тысяч химических соединений, включая лекарствен-

ные препараты). Нельзя при этом не учитывать воздействия разнообразных физических нагрузок, таких, как температурный режим, электромагнитные поля и др.

Обширная информация о вкладе пропорций генного разнообразия на разных уровнях иерархической структуры групп мирового народонаселения (Nei, 1973; Lewontin, 1974) свидетельствует о том, что основная его доля приходится на внутривидовой уровень. Этим фактом объясняются столь существенные различия в реакции отдельных людей на давление одной и той же среды. Следовательно, внутривидовой уровень изменчивости представляется оптимальным для определения генетической дифференциации населения в зависимости от влияния средовых факторов.

### Методологические предпосылки к анализу генетических аспектов профессиональной деятельности и проявления профессиональной патологии

Экологическая генетика базируется на сравнительном анализе частот генотипов и аллелей полиморфных генов в норме, а именно естественного генетического поли-

морфизма в разных человеческих группах. В этой связи методы, используемые в популяционной генетике, применимы и в экологической генетике человека. Полученные результаты основываются на вероятностном сопоставлении выборок из соответствующих групп населения. Очевидно, что сопоставляемые выборки должны быть репрезентативными по своей численности.

Представляется целесообразным одновременно с изучением дискретного генетического полиморфизма использовать данные о физиологической непрерывно варьирующей изменчивости, в частности о ферментативной активности, концентрации того или иного белка, интенсивности его транспортной функции, иммунных характеристик и т. д. в зависимости от конкретной генотипической принадлежности. Почти всегда количественная физиологическая изменчивость оказывается связанной с соответствующим дискретным генетическим полиморфизмом.

Экогенетические разработки в решении тех или иных задач требуют специфического подбора комплекса генетических маркеров. Корректное решение вопросов, связанных с антропогенным воздействием на человека, его профессиональной деятельностью, профессиональными болезнями, требует применения специфических методологических приемов. В данном случае необходим исключительно строгий подход к сбору медико-статистической информации, чтобы не допустить получения и накопления квазиположительных результатов. При экогенетическом изучении того или иного профессионального контингента сравниваемые группы должны быть однородными по этническому составу. Из всей массы обследованных должна быть обособлена весьма важная группа производственников с высоким стажем работы, не страдающих специфическим профессиональным заболеванием. Необходимым представляется анализ репрезентативной когорты больных с соответствующей профессиональной патологией. В качестве контрольной группы должна быть обследована адекватная выборка из той же популяции.

Изучение многопрофильных предприятий совершенно не разработано с экогенетических позиций. Когда контингент работающих на предприятии испытывает давление антропогенной среды, включающее целый комплекс

вредоносных химических, физических и других факторов, правильно оценить ответную реакцию со стороны генотипа оказывается чрезвычайно трудоемкой задачей. Такие разработки следует отнести к будущим перспективным задачам в области профессиональной геномики. Наконец, однотипность и достоверность полученных результатов должна быть подтверждена на основании экогенетических исследований на других, аналогичных по профилю производства предприятиях.

### **Проявление генов в условиях антропогенной среды: генетические аспекты профессиональной патологии**

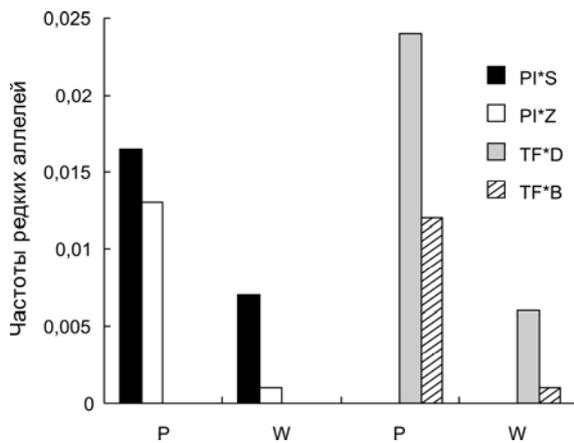
Аллели ряда локусов, обнаруживающие нормальный полиморфизм в естественной среде обитания человеческих популяций, могут стать «патологическими» в иных резко меняющихся окружающих условиях, а также при контакте людей с продуктами производственной деятельности. Возможность человека эффективно заниматься определенными формами труда определяется наследственными особенностями.

Сравнительное исследование генетических особенностей групп больных с такими формами профессиональной патологии, как асбестоз и флюороз по отношению к генетической структуре работающих, но устойчивых к воздействию асбеста и соединений фтора, а также с привлечением контрольных выборок из популяций продемонстрировало следующие результаты:

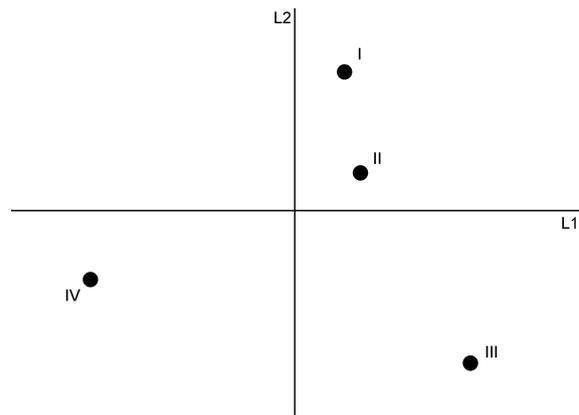
1. Пропорция редких аллелей по многим изученным локусам среди больных с профессиональной патологией, как правило, превышает таковую среди клинически здоровых производственников с высоким стажем работы на соответствующем предприятии (рис. 1).

2. Каждая из групп характеризуется своим сочетанием генотипических и аллельных концентраций (рис. 2).

3. Обнаруживается однотипный комплекс генетических особенностей для групп больных с той же патологией на однопрофильных предприятиях разных регионов и при этом отмечается аналогия в генетической структуре разных групп рабочих с высоким стажем производства (рис. 3). При этом в



**Рис. 1.** Соотношение частот редких аллелей систем ингибитора протеиназ (PI) и трансферрина (TF) в группах больных асбестозом (P) и производственников с высоким стажем работы (> 10 лет) (W).

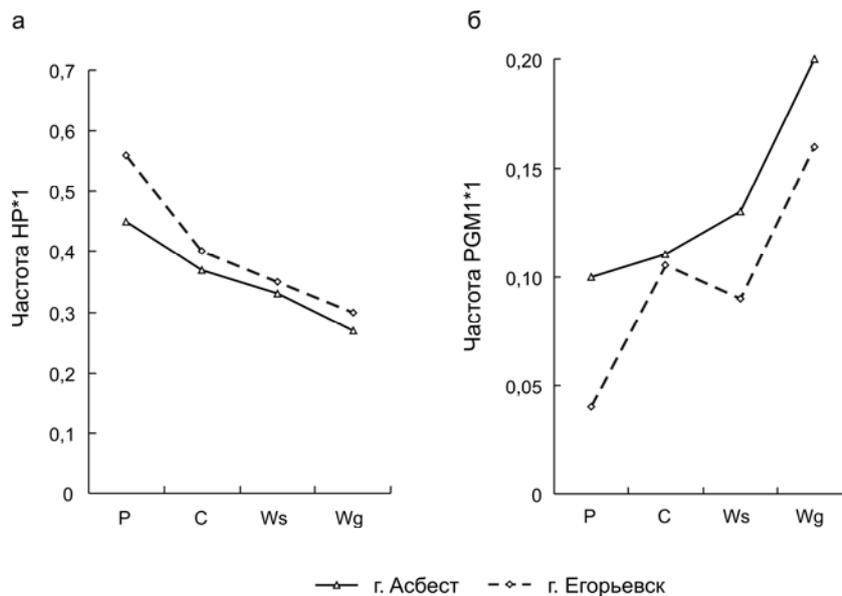


**Рис. 2.** Локализация аллелей изученных групп в г. Егорьевске (Московской обл.) в пространстве двух первых главных компонент: I – контроль, II – малостажированные рабочие, III – высокостажированные рабочие, IV – больные асбестозом.

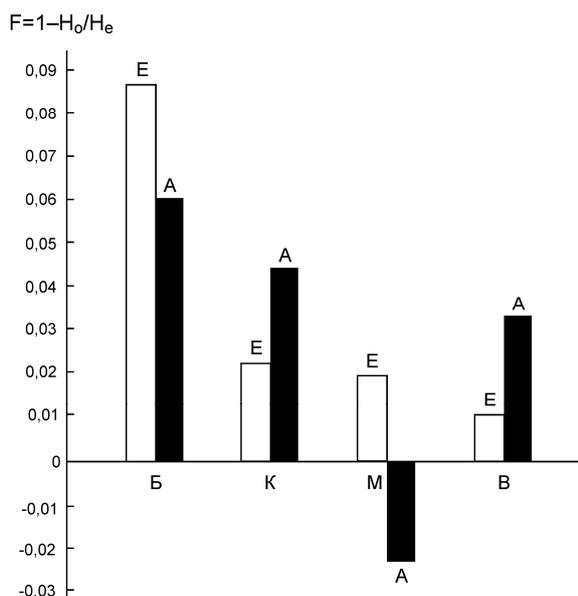
обоих случаях заметно падение индекса фиксации F, определяющее увеличение гетерозиготности по совокупности локусов в группах здоровых рабочих со стажем на предприятиях Ураласбеста и подмосковного Егорьевска и столь же однотипное возрастание индекса F для обеих групп больных асбестозом (рис. 4).

4. Наконец, на основании всего ряда независимых исследований установлено явление

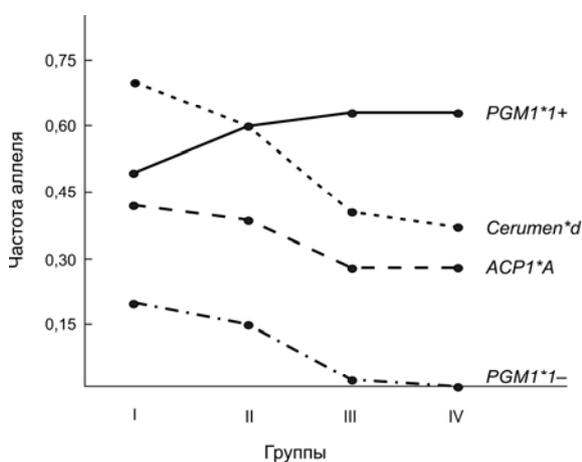
поляризации генотипических и аллельных частот. Эффект поляризации заключается в противоположном расхождении концентрации одного и того же аллеля для групп больных с профессиональной патологией, с одной стороны, и для соответствующих резистентных по отношению к данным заболеваниям групп людей – с другой. Рисунки 3–4 демонстрируют явление поляризации по частотам отдельных аллелей, а также по все-



**Рис. 3.** Изменение частоты аллелей *HP\*1* (а) и *PGMI\*1* (б) в изученных группах из г. Асбеста и г. Егорьевска. P – больные асбестозом, C – контрольная выборка из популяции, Ws – работники с малым стажем, Wg – работники с большим стажем (> 10 лет) контактирования с асбестом.



**Рис. 4.** Сравнительные величины индекса фиксации  $F$  Райта в группах из г. Егорьевска (Е) и г. Асбеста (А): больных асбестозом (Б), высокостажированных (В), малостажированных (М) рабочих и контроле (К).



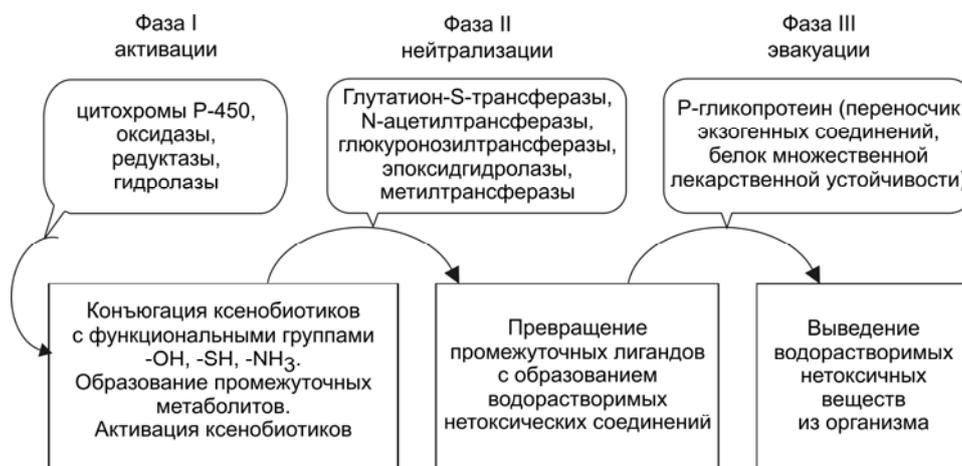
**Рис. 5.** Разнонаправленное изменение аллельных частот (поляризация) в ряду: (I) больные флюорозом II стадии → (II) больные с флюорозной симптоматикой → (III) популяционный контроль → (IV) незаболевшие работники.

му комплексу генов в отношении дифференциальной восприимчивости к асбесту в городах Асбест и Егорьевск, а также по четырем аллелям трех независимых локусов в отношении чувствительности к соединениям фтора на предприятии по производству алюминия (г. Новокузнецк) (рис. 5).

Явление поляризации частот аллелей оказалось также широко распространенным в случае предрасположенности к мультифакториальным болезням. Такой эффект поляризации аллельных частот по нескольким независимым локусам отмечался, например, для групп больных сквамозным раком легкого и хронической пневмонией в зависимости от эффективности течения послеоперационного периода – гладкого или осложненного (Спицын и др., 1996).

#### Современное состояние проблемы соотношения генетической изменчивости и антропогенной среды

Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных включений, или ксенобиотиков, обычно подразделяется на три фазы (Баранов и др., 2000). Фаза I обуславливает присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_3$ ). Таким образом, чужеродные для организма вещества активируются посредством цитохромов P450 (семейства ферментов цитохромов). При этом в первой фазе трансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами в процессе II фазы биотрансформации, усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. Образующиеся короткоживущие электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. К ферментам, вовлеченным во вторую фазу биотрансформации, относятся N-ацетилтрансферазы (NAT), глутатион-S-трансферазы (GST), глюкуронозилтрансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы. Реакции I и II фаз катализируются ферментами, известными как ферменты, метаболизирующие ксенобиотики (ФМК). Большая часть этих ферментов сосредоточена в печени, хотя активность ФМК также проявляется и в других органах и тканях. Равновесие между ферментами I и II фаз представляется необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями. Позднее



**Рис. 6.** Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных веществ, ксенобиотиков, подразделяется на три фазы (модифицировано по: Баранов и др., 2000).

было показано существование специфических переносчиков экзогенных соединений – Р-гликопротеинов, обеспечивающих перемещение ксенобиотиков в организме. Эти переносчики содействуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь, что представляет собой III фазу биотрансформации – фазу эвакуации (рис. 6) (Баранов и др., 2000).

Тот или иной полиморфизм не всегда связан с проявлением функционального эффекта, т. е. он может быть «молчащим». Функциональные полиморфизмы включают: а) точковые мутации в кодирующих районах генов, обуславливающих аминокислотные замены, в результате чего может меняться каталитическая активность, ферментативная стабильность и/или субстратная специфичность; б) дублированные гены, определяющие повышенный уровень ферментов в организме; в) полностью или частично делетированные гены, что обуславливает потерю генного продукта и г) варианты, возникающие в результате нарушения сплайсинга, что приводит к изменению белковых продуктов. Полиморфизмы в регуляторных районах генов могут приводить к изменчивости степени экспрессии так же, как и мутации в других некодирующих районах, что будет оказывать влияние на стабильность или сплайсинг мРНК (Kelada *et al.*, 2003).

Предполагается, что большинство генетических полиморфизмов отвечают за продук-

цию ферментов и других белков в пределах нормальных колебаний количественной изменчивости.

Реально установленные различия людей при воздействии различных средовых факторов в зависимости от конкретных полиморфных генов представлены в таблицах 1 и 2.

#### **Метаболизм свинца в связи с молекулярным разнообразием гена $\delta$ -аминолевулинат дегидратазы (ALAD)**

Наиболее полная информация посвящена эколого-генетическому изучению дельта-аминолевулинат дегидратазы. Свыше 40 лет назад было показано, что свинец является ингибитором  $\delta$ -аминолевулинат дегидратазы (Lichtman, Feldman, 1963). В наибольшей мере исследовалось дифференцированное вредное воздействие свинца и его соединений на организм в зависимости от наследственно обусловленной межиндивидуальной изменчивости фермента дегидратазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты ( $\delta$ -ALAD). ALAD, К.Ф. 4.2.1.24 является вторым ферментом в процессе биосинтеза гема (по: Wetmur *et al.*, 1991). Попадая в организм, металл депонируется во многих органах в виде нерастворимого трехосновного фосфата свинца. Большая его часть откладывается в трабекулах костей, что способствует вытеснению солей кальция из костной ткани. Из депо свинец элиминиру-

Таблица 1

Гены, ответственные за предрасположенность/резистентность к воздействию некоторых производственных факторов (модифицированная нами версия таблицы из работы Kelada *et al.*, 2003)

Воздействующий агент	Патологический эффект	Полиморфный ген
Мышьяк	Метаболиты мышьяка в моче	<i>GSTM1, GSTT1</i> , Метилтрансфераза
Бериллий	Хронический бериллиоз	<i>HLA-DPβ1</i>
Свинец	Уровень свинца в крови	<i>ALAD, VDR</i>
Ртуть	Атипичные профили порфирина	<i>CPOX</i>
Фтор	Флюороз	<i>CERUMEN</i>
Озон	Приток воспалительных клеток в легкие	<i>TLR4</i>
Гетероциклические амины	Рак толстой кишки и молочной железы	<i>NAT2, SULT1A1</i>
Ароматические амины (произв. красителей)	Рак мочевого пузыря	<i>NAT2</i>
Афлатоксин В <sub>1</sub>	Конъюгация афлатоксина с альбумином Печеночно-клеточная карцинома	<i>CYP1A2, CYP3A4</i> , <i>GSTM1, EPHX1</i>
Липополисахарид (эндотоксин)	Слабая реакция на воздействие эндотоксина	<i>TLR4</i>
Сенная пыль	Образование α-фактора некроза опухолей при гиперчувствительном пневмоните	<i>TNF-α</i>
Боевые отравляющие вещества (зарин, заман)	Нервно-токсическое поражение	<i>PON</i>

ется медленно, подчас в течение нескольких лет после прекращения контакта с ним. В организме происходит также накопление δ-аминолевулиновой кислоты. У лиц с недостаточностью фермента развивается подострая двигательная невропатия с проявлением абдоминальных и психиатрических симптомов. Дифференциальная роль генетического полиморфизма в гене *ALAD* в подверженности свинцовой интоксикации была установлена (Goedde *et al.*, 1984) на уровне дискретной изменчивости самого фермента. Полипептид *ALAD2* более прочно и эффективно связывает свинец. Поэтому субъекты с аллелем *ALAD\*2* оказываются более чувствительными к отравлению свинцом и его соединениями.

В настоящее время аллели *ALAD\*1* и *ALAD\*2* идентифицируются на уровне молекулярного анализа амплификацией фрагмента ДНК 916 п.о. и рестрикцией с помощью эндонуклеазы *MspI*, что приводит к образованию

продуктов 582 и 511 п.о. соответственно. Аллели *ADAD\*2* характеризуются трансверсией G → C (Wetmur *et al.*, 1991). Этой же группой исследователей была обнаружена однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 168-м положении в том же 4-м экзоне, которая идентифицируется по наличию сайта для рестриктазы *RsaI*. Все эти результаты открывают обширную молекулярную основу для дальнейших популяционных исследований при определении людей, чувствительных к воздействию свинца и его соединений.

В таблице 3 представлены результаты исследований полиморфизма *ALAD* в группах здоровых лиц русской национальности.

Полиморфизм *MspI* характеризуется тремя сайтами рестрикции. В большинстве случаев в популяциях регистрируется основной, так называемый «дикий» генотип *ALAD 1-1*. Образование дополнительного сайта рестрикции приводит к проявлению генотипа

Таблица 2

## Гены, продукты генов, аллели и эффекты полиморфизма

Ген	Продукт гена	Полиморфизм	Эффект полиморфизма
<i>CYP1A1</i>	Арил гидрокарбон гидролаза	T3801C (m1) A2455G (m2)	Не известен Нет
<i>CYP1A2</i>	Ариламин гидроксилаза	C-164A	Слабая индуцибельность
<i>CYP2E1</i>	Этанол-индуцибельный P450	5'-фланкированный район	Уменьшение активности после этанола
<i>CYP3A4</i>	Стероид-индуцибельный P450	A→G-мутация, 5'-промотор	Возможно степень экспрессии
<i>GSTIM1</i>	Глутатион-S-трансфераза-μ	Делетированный (нуль) аллель(и)	Фермент не продуцируется
<i>GSTO</i>	Глутатион-S-тансфераза омега (редуктаза монометил арсониевой кислоты – MMA, As(V))	33 полиморфных сайта	Не идентифицирован
<i>GSTP1</i>	Глутатион-S-трасфераза-π	Pe104Val	Изменение активности и сродства к субстрату
<i>GSTT1</i>	Глутатион-S-трансфераза-θ	Делетированные 0-аллели	Отсутствие фермента
<i>NP</i>	Пурин нуклеозид фосфорилаза (арсенат редуктаза)	48 полиморфных сайтов	Не идентифицирован
<i>ALAD</i>	Δ-аминолевулинат дегидратаза	<i>MspI</i> и <i>RsaI</i> полиморфизмы	Субъединица ALAD 2 ( <i>MspI</i> +/+) более чувствительна к воздействию свинца
<i>VDR</i>	Рецептор витамина D	ПДРФ близ 3'-конца, множественные SNPs	Не известен
<i>CPOX</i>	Копропорфириноген оксидаза	Молекулярная аномалия в <i>CPOX</i>	Атипичный метаболизм порфирина
<i>TLR4</i>	Трансмембранный белок 1-го типа	A896G	Не известен
<i>NAT1</i>	N-ацетилтрансфераза 1	Много аллелей	Быстрое и медленное ацелирование
<i>NAT2</i>	N-ацетилтрансфераза 2	Много аллелей	Быстрое и медленное ацелирование
<i>EPHX1</i>	Эпоксид гидролаза	Tyr113His	Измененная стабильность белка?
<i>TNF-α</i>	Цитокин	G-308A	Измененная транскрипционная регуляция?
<i>PON1</i>	Параоксоназа	Arg192Gln, Met155Leu – точковые мутации в области промотора	Низкая активность изоформы Arg192 по отношению к нервно-паралитическим ядам

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей в локусе *ALAD* (*MspI* полиморфизм) в выборке преимущественно русских

Генотипы <i>ALAD</i> ( <i>MspI</i> )	Наблюдаемая численность	Ожидаемая численность	Частоты аллелей		$\chi^2_{\text{HW}}$
			<i>MspI</i> – ( <i>ALAD</i> *1)	<i>MspI</i> + ( <i>ALAD</i> *2)	
<i>MspI</i> (-/-) ( <i>ALAD</i> 1-1)	190	189,39			
<i>MspI</i> (-/+) ( <i>ALAD</i> 1-2)	16	17,22	0,9565	0,0435	1,0135 d.f. = 1 $P > 0,05$
<i>MspI</i> (+/+) ( <i>ALAD</i> 2-2)	1	0,39			

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей *ALAD* (*RsaI*-полиморфизм) в выборке преимущественно русских

Генотипы <i>ALAD</i> ( <i>RsaI</i> )	Наблюдаемая численность	Ожидаемая численность	Частоты аллелей		$\chi^2_{\text{HW}}$
			<i>RsaI</i> –	<i>RsaI</i> +	
<i>RsaI</i> (-/-)	59	55,29			
<i>RsaI</i> (-/+)	97	104,41	0,5144	0,4856	1,054 d.f. = 1 $P > 0,05$
<i>RsaI</i> (+/+)	53	49,29			

*ALAD* 2-2. На электрофореграммах такая картина представлена фрагментами длиной 582 п.н. для генотипа 1-1 и 511 п.н. для генотипа 2-2 соответственно. Следует подчеркнуть, что именно *MspI* *ALAD*-полиморфизм ассоциируется с эффектом свинцовой интоксикации. При исследовании 207 образцов контрольной выборки здоровых индивидов были получены следующие частоты аллелей: *ALAD*\*1 = 0,9565 и *ALAD*\*2 = 0,0435. Сравнительная информация о распределении пропорций аллелей среди 50 больных свинцовой интоксикацией показала следующие результаты: *ALAD*\*1 = 0,9000 и *ALAD*\*2 = 0,1000. Сопоставление двух выборок на гетерогенность в отношении аллельных частот демонстрирует статистически значимые различия при величине  $\chi^2 = 4,99$  при 1 ст. св., что свидетельствует о достоверном возрастании частоты аллеля *ALAD*\*2 среди больных свинцовой интоксикацией.

Другой полиморфизм – *RsaI* *ALAD* иденти-

фицируется по проявлению сайта для эндонуклеазы *RsaI* и имеет два генотипа *RsaI*-/- и *RsaI*+/+ (табл. 4). Генотип *RsaI*-/- характеризуется отсутствием сайта рестрикции и после электрофоретического анализа определяется фрагментом в 916 п.н. (т. е. амплифицированным фрагментом), *RsaI*+/+.

Результаты проведенного нами сравнительного исследования больных свинцовой интоксикацией и контрольной группы здоровых подтверждают, что лица с генотипом *MspI*+/+ (*ALAD* 2-2), определяемые аллелем *MspI*+ (*ALAD*\*2), оказываются более восприимчивыми к неблагоприятному воздействию свинца.

#### Перспективы экогенетики

Последующие достижения в области экологической генетики, на наш взгляд, будут зависеть от поиска новых полиморфных генов, непосредственно связанных с трансфор-

мацией ксенобиотиков. При этом представляется необходимым учитывать функциональные различия между аллелями, особое внимание уделяя аллеломорфам, определяющим дефицит ферментативной активности. Углубленное исследование межлокусных и межallelных взаимодействий представляет в дальнейшем исключительное значение для понимания изменений, происходящих в метаболических путях. При поиске генетических маркеров того или иного профессионального заболевания особенно перспективно исследовать полиморфные гены, связанные с полифункциональной нагрузкой, а также полиморфизмы, отвечающие за иммунный статус. Наконец, учитывая популяционный подход, следует подчеркнуть важность сопоставления генетического полиморфизма с адекватной количественной оценкой средовых факторов.

Выполнение работы частично финансировалось за счёт гранта РГНФ № 04-01-00283а.

### Литература

Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину). Санкт-Петербург: «Интермедика», 2000. 272 с.

- Спицын В.А., Цыбикова Э.Б., Агапова Р.К. и др. Влияние наследственных факторов на переносимость хирургических операций у больных раком легкого // Генетика. 1996. Т. 32. № 5. С. 691–701.
- Goedde H.W., Rothhammer F., Benkmann H.G., Bogdansky P. Ecogenetic studies in Atacamenno Indians // Hum. Genet. 1984. V. 67. P. 343–346.
- Kelada S.N., Eaton D.L., Wang S.S. *et al.* The role of genetic polymorphisms in environmental health // Environmental Health Perspectives. V. 111. № 81. P. 1055–1064. 645.
- Lewontin R.C. The genetic basis of evolutionary chance. N.Y.; London: Columbia Univ. Press, 1974. 351 p.
- Lichtman H., Feldman F. *In vitro* pyrrrole and porphyrin synthesis in lead poisoning and iron deficiency // J. Clin. Invest. 1963. V. 42. P. 830–839.
- Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973. V. 70.
- Wetmur J.G., Kaya A.H., Plewinska M., Desnick R.J. Molecular characterization of the human  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase 2 (ALAD<sup>2</sup>) allele: implication for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning // Am. J. Hum. Genet. 1991. V. 49. P. 757–763.
- Wetmur J.G., Lehnert G., Desnick R.J. The  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: Higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1–2 and 2–2 isozymes // Environmental Res. 1991. V. 56. P. 109–119.

## POLYMORPHISM IN HUMAN GENES ASSOCIATED WITH BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS

V.A. Spitsyn, S.V. Makarov, G.V. Pai, L.S. Bychkovskaya

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia,  
e-mail: ecolab@medgen.ru

### Summary

This review contains short information about ecogenetic investigation carried out during the last 15 years. The gene marker frequencies are studied in the groups exposed to mineral flax, fluorine and other xenobiotics pollution. A natural phenomenon of the allelic frequencies polarization is discussed between occupational pathology patients and groups resistant to occupational toxicants. The new information on polymorphic genes is represented in connection with individual reactions to multiple environmental factors. Analysis of two polymorphisms of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase gene among affected by lead patients confirms correlation between *MspI*<sup>+</sup> (*ALAD*\*2) allele with occupational disease development. Future ecogenetic trends are discussed in this review.