

Оценка индивидуальной радиочувствительности генома человека в условиях хронического воздействия излучений радона и продуктов его распада

В.Г.Дружинин^{1,2}, А.В.Ларионов¹, В.И.Минина^{1,2}

¹ Кемеровский государственный университет, Кемерово

² Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

Проблема оценки генотоксического воздействия радона недостаточно изучена и имеет важное социально-экономическое значение, так как затрагивает большие группы населения. Особый интерес представляет оценка последствий облучения населения радоноопасных территорий, к числу которых можно отнести Кемеровскую область [7]. У шахтеров урановых или иных шахт, подверженных воздействию высоких доз радона, уровень хромосомных аберраций (ХА) в лимфоцитах крови существенно превышает контрольные значения [20,22], при этом доказана корреляция частоты хромосомных нарушений с риском развития злокачественных новообразований [24].

Исследования последнего времени показали взаимосвязь между воздействием низких концентраций радона в жилых помещениях и частотой возникновения рака легкого [12, 14]. При этом данные литературы о генотоксических эффектах радона у жителей, экспонированных в бытовых условиях, противоречивы [10,13,18]. В ряде исследований показана эффективность использования рутинных цитогенетических тестов при оценке кластогенных эффектов воздействия сверхнормативных концентраций радона в воздухе жилых или общественных помещений [3,11,21].

Объектом данного исследования является чувствительность генома человека в условиях длительного воздействия повышенных концентраций радона. Считается, что радиочувствительность определяется, главным образом, генетическим полиморфизмом компонентов систем клеточной защиты [9,15]. Известно, что гены репарации участвуют в формировании индивидуальной чувствительности к радиационному воздействию [6], ввиду этого они являются основными кандидатами на роль наследственных факторов индивидуальной чувствительности к радону. В литературе имеются единичные работы, посвященные анализу взаимосвязи полиморфизма генов репарации с воздействием радона. В исследовании финских авторов [16] была показана ассоциация аллельных вариантов *XRCC1* 280His и *XRCC3* 241Met с показателями хромосомных нарушений в выборке индивидов, подверженных экспозиции радоном в бытовых условиях.

Для корректного изучения роли полиморфизма генов в определении радиочувствительности необходимо выполнение нескольких важных методических условий: исследуемая популяция должна состоять из людей, живущих на ограниченной территории в одинаковых условиях воздействия радиационного фактора при минимальном влиянии иных экологических факторов; все члены исследуемой выборки должны подвергаться однотипному воздействию радиации, вызывающему значимые генотоксические эффекты; другие факторы (пол, возраст, состояние здоровья, особенности питания и медицинского обеспечения, курение) не должны модифицировать мутагенные эффекты; объем исследуемой выборки должен быть достаточным, чтобы выявлять индивидов с редкими вариантами полиморфизмов.

Такая выборка, максимально соответствующая выдвинутым условиям, была выявлена в ходе цитогенетического мониторинга, выполненного в когортах жителей Кемеровской области [2]. На протяжении ряда лет у воспитанников школы-интерната г. Таштагол стабильно регистрировался высокий уровень ХА в лимфоцитах, в т.ч.

специфических маркеров радиационного повреждения: дицентрических и кольцевых хромосом [2-4]. Радиологические, физико-химические и биоиндикаторные исследования, проведенные на территории школы-интерната, показали, что только один экологический параметр – содержание радона в воздухе жилых и учебных помещений постоянно превышает нормативные значения (до 583 Бк/м³). Установлено, что зафиксированные значения эффективной равновесной объемной активности радона обуславливают индивидуальную эффективную дозу ингаляционного облучения детей за счет изотопов радона и их короткоживущих дочерних продуктов в воздухе ~ 20 мЗв/год [4].

Таким образом, совместное компактное проживание воспитанников интерната в условиях хронического воздействия излучения радона, вызывающего генотоксические эффекты, делает возможным изучить генотипические ассоциации частот ХА в лимфоцитах крови в экспонированной радоном когорте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группы для обследования формировали из детей:

- проживающих и обучающихся в школе-интернате г. Таштагола Кемеровской области (75 мальчиков и 74 девочки в возрасте 8 - 18 лет; средний возраст - 13,60 ± 0,29). С учетом сезонности радонового фактора материал в экспонированной радоном группе собран в зимние месяцы в 2004, 2007 и 2009 гг. Район исследования представлен горной таежной местностью (Горная Шория) и характеризуется относительно небольшим уровнем химического загрязнения воздушной среды [8].

- проживающих в сельских населенных пунктах, расположенных в удалении от промышленных зон Кузбасса: с. Красное Ленинск-Кузнецкого района и с. Пача Яшкинского района. Всего в контрольной группе обследовано 37 мальчиков и 57 девочек в возрасте 9 - 18 лет (средний возраст 13,73±0,35 лет).

Сбор анамнестических данных проводили путем устного анкетирования и анализа медицинских карт (форма 025/у-87). Учитывали наличие хронических и инфекционных заболеваний, курения, прием лекарственных препаратов и рентгенодиагностические процедуры за 3 месяца до сбора материала. На каждого обследуемого ребенка был оформлен протокол информированного согласия, подписанный родителями, либо лицами, осуществляющими опеку несовершеннолетних.

Цитогенетический анализ. Кластогенные эффекты изучали с помощью метода учета ХА в кратковременных культурах лимфоцитов периферической крови. Стимулированные фитогемагглютинином лимфоциты культивировали в течение 48-50 часов. В среднем на каждого ребенка анализировали по 190 метафаз (100 – 500). Учитывали одиночные и парные фрагменты, а также аберрации обменного типа. Детальное описание методики культивирования лимфоцитов, фиксации, приготовления препаратов и анализа хромосомных аберраций приведены в [2].

Молекулярно-генетические методы.

Выделение ДНК проводили с использованием реактива «ДНК-Экспресс» (НПФ «Литех», Москва). Типирование аллельных вариантов генов репарации ДНК осуществляли с использованием метода «SNP-экспресс», разработанного НПФ «Литех». Продукты амплификации выявляли с помощью электрофореза в 3% агарозе с использованием ТАЕ буфера и последующей окраской бромистым этидием (100 мкг/л).

Изучены полиморфизмы генов эксцизионной репарации оснований: *APE1* (апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы 1), *XRCC1* (комплементационная группа

репарации радиационных повреждений ДНК), *hOGG1* (оксогуанин гликозилазы 1), *ADPRT* (аденозиндифосфатрибозил–трансфераза); эксцизионной репарации нуклеотидов: *XpD* (АТФ-независимая хеликаза), *XpC* (белок распознавания повреждений ДНК), *XpG* (*ERCC5*) эндонуклеаза; репарации двойных разрывов ДНК: *NBS1*, (белок нибрин, участвующий в распознавании двойных разрывов ДНК).

Всего типировано 10 однонуклеотидных замен: *APE Asp148Glu*, *XRCC1 Arg194Trp*, *XRCC1 Arg280His*, *XRCC1 Arg399Gln*, *hOGG1 Ser326Cys*, *ADPRT Val762Ala*, *XpC Lys939Gln*, *XpD Lys751Gln*, *XpG Asp1104His*, *NBS1 Glu185Gln*.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов осуществляли средствами StatSoft Statistica 6.0. Распределение частот хромосомных aberrаций сравнивалось с нормальным (методом Колмогорова-Смирнова). По результатам анализа установлено, что распределение всех изучаемых цитогенетических параметров отличалось от нормального. На основании этого в дальнейшем использовали методы непараметрической статистики (ранговый U-тест Манна-Уитни [5]. Сравнение групп по качественным признакам и проверку на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, проводили с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены результаты анализа ХА в экспонированной радоном группе воспитанников интерната г. Таштагола и их сверстников из контрольной выборки. Очевидно, что значения основных цитогенетических показателей: доля aberrантных метафаз, число одиночных и парных фрагментов в экспонированной группе достоверно увеличены по сравнению со значениями в контрольной группе. Критически важным является тот факт, что маркерные для воздействия радиации обмены хромосомного типа (дицентрические, кольцевые хромосомы и атипичные моноцентрики) также значимо чаще зарегистрированы в выборке детей из Горной Шории ($p < 0,05$). В предыдущей публикации [4] детально описаны результаты комплексного исследования экологических факторов токсико-генетического риска у детей из сравниваемых выборок. Сочетание радиологических, физико-химических и биоиндикаторных методов анализа контактных сред в местах проживания детей показало, что только один экологический параметр – сверхнормативное содержание радона в воздухе жилых и учебных помещений школы-интерната г. Таштагола способен вызывать значимые кластогенные эффекты в лимфоцитах периферической крови.

Таблица 1. Хромосомные aberrации у детей из группы с экспозицией радоном и в контрольной выборке ($M \pm m$)

| Исследуемая выборка | Обследовано детей | Изучено метафаз | Доля aberrантных метафаз, % | Число aberrаций на 100 клеток | | | |
|------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------|-------------|-------------|
| | | | | фрагменты | | обмены | |
| | | | | одиночные | парные | хроматидные | хромосомные |
| Экспозиция радоном | 149 | 27850 | 5,39 ± 0,20*** | 3,93 ± | 1,23 ± | 0,02 ± | 0,2 ± |
| | | | | 0,18 ** | 0,07** | 0,01 | 0,04* |
| Контроль | 94 | 18800 | 3,20 ± 0,19 | 2,38 ± | 0,8 ± | 0,02 ± | 0,04 ± |
| | | | | 0,14 | 0,09 | 0,01 | 0,02 |

Примечание. Достоверность различий между группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (U-критерий Манна-Уитни).

Сходные по направленности кластогенные эффекты у детей, экспонированных радоном в условиях проживания и обучения в образовательном учреждении интернатного типа, ранее наблюдали исследователи из Словении. Цитогенетическое обследование 85 учащихся (37 девочек и 48 мальчиков в возрасте 9 – 12 лет) методами оценки ХА и микроядер в культурах лимфоцитов крови показало статистически значимое увеличение клеток с повреждениями в опытной группе по сравнению с контролем [11].

Сопоставление цитогенетических показателей в экспонированной и контрольной группах, в зависимости от ряда сопутствующих факторов: пол, возраст, этническая принадлежность, заболеваемость и наличие вредных привычек (курение), не выявило значимого влияния какого-либо из перечисленных факторов на частоту ХА в сравниваемых подгруппах [4].

Таблица 2. Частоты генотипов генов репарации в группе детей, экспонированных радоном

| Замена | Генотип, % (Число обследованных детей) | | | Частота редкого аллельного варианта | Значение критерия χ^2 |
|---------------------------|---|------------|------------|-------------------------------------|----------------------------|
| | Arg/Arg | Arg/Trp | Trp/Trp | | |
| <i>XRCC1</i> Arg194Trp | Arg/Arg | Arg/Trp | Trp/Trp | q (Trp) | $\chi^2=0,4603$ |
| | 89,05 (122) | 10,95 (15) | 0 | 0,0547 | |
| <i>XRCC1</i> Arg280His | Arg/Arg | Arg/His | His/His | q (His) | $\chi^2=1,019$ |
| | 83,57 (117) | 16,43 (23) | 0 | 0,0821 | |
| <i>XRCC1</i> Arg399Gln | Arg/Arg | Arg/Gln | Gln/Gln | q (Gln) | $\chi^2=7,1556$ |
| | 52,34 (67) | 32,81 (42) | 14,84 (19) | 0,3124 | |
| <i>APE1</i> Asp148Glu | Asp/Asp | Asp/Glu | Glu/Glu | q (Glu) | $\chi^2=4,571$ |
| | 33,57 (47) | 40,71 (57) | 25,71 (36) | 0,4607 | |
| <i>hOGG1</i> Ser326Cys | Ser/Ser | Ser/Cys | Cys/Cys | q (Cys) | $\chi^2=0,021$ |
| | 28,35 (36) | 50,39 (64) | 21,26 (27) | 0,4646 | |
| <i>ADPRT</i> Val762Ala | Val/Val | Val/Ala | Ala/Ala | q (Ala) | $\chi^2=0,044$ |
| | 38,64 (51) | 47,73 (63) | 13,64 (18) | 0,3751 | |
| <i>XpD</i> Lys751Gln | Lys/Lys | Lys/Gln | Gln/Gln | q (Gln) | $\chi^2=1,101$ |
| | 32,06 (42) | 45,04 (59) | 22,90 (30) | 0,4542 | |
| <i>XpG</i> Asp1104His | Asp/Asp | His/Asp | His/His | q (His) | $\chi^2=0,286$ |
| | 41,52 (49) | 44,07 (52) | 14,41 (17) | 0,3645 | |
| <i>XpC</i> Lys939Gln | Lys/Lys | Lys/Gln | Gln/Gln | q (Gln) | $\chi^2=6,684$ |
| | 47,45 (56) | 34,75 (41) | 17,80 (21) | 0,3517 | |
| <i>NBS1</i> Glu185Gln | Glu/Glu | Glu/Gln | Gln/Gln | q (Gln) | $\chi^2=2,039$ |
| | 44,09 (56) | 40,16 (51) | 15,75 (20) | 0,3583 | |

Примечание. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивалось методом χ^2 , (критический уровень $\chi^2=3,84$, d.f.=1).

Это обстоятельство, в совокупности с унификацией условий проживания и питания детей в интернате, позволяет, по нашему мнению, оценить значимость полиморфизма ферментных систем репарации ДНК в формировании признака чувствительности к воздействию излучений радона, определяемой по частотам кластогенных повреждений в лимфоцитах.

В табл. 2 представлены частоты генотипов изученных локусов генов репарации в экспонированной радоном группе, а также их сравнение с ожидаемыми частотами, исходя из равновесия Харди-Вайнберга (ПХВ). В целом, полученные частоты согласуются с данными, полученными для европеоидов в исследованиях, проведенных в Италии, Финляндии, Чехии [19,25]. Отклонение от ПХВ, обусловленное недостатком гетерозигот, обнаружено для замен *XRCC1* Arg399Gln, *XpC* Lys939Gln, *APE1* Asp148Glu ($\chi^2 > 3,84$, d.f.=1).

Таблица 3. Хромосомные aberrации в лимфоцитах детей из экспонированной радоном группы в зависимости от генотипов *APE1*, *XRCC1*, *hOGG1*.

| <i>APE1</i> Asp148Glu | Asp/Asp (N=47) | Asp/Glu (N=57) | Glu/Glu (N=36) |
|------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Всего aberrаций | 5,05±0,34 | 5,59±0,31 | 5,73±0,47 |
| Хроматидных фрагментов | 3,67±0,33* | 4,04±0,26 | 4,58±0,41* |
| Хромосомного типа | 1,35±0,16 | 1,55±0,15 | 1,15±0,15 |
| <i>XRCC1</i> Arg280His | Arg/Arg (N=117) | Arg/His (N=23) | His/His (N=0) |
| Всего aberrаций | 5,59±0,22* | 4,55±0,57* | |
| Хроматидного типа | 4,16±0,20* | 3,27±0,52* | |
| Хромосомного типа | 1,43±0,10 | 1,28±0,26 | |
| <i>hOGG1</i> Ser326Cys | Ser/Ser (N=36) | Ser/Cys (N=64) | Cys/Cys (N=27) |
| Всего aberrаций | 5,07±0,37* | 6,15±0,31* | 5,30±0,47 |
| Хроматидного типа | 3,83±0,31 | 4,67±0,30 | 3,86±0,34 |
| Хромосомного типа | 1,24±0,17 | 1,48±0,12 | 1,44±0,22 |

Примечание. Приведены средние значения aberrаций с указанием стандартной ошибки; * - значимые различия между группами, ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).

Анализ ассоциаций ряда цитогенетических показателей (суммарная частота aberrаций, хроматидного и хромосомного типа, в т.ч. маркерных радиационных показателей - хромосомных обменов) с генотипами обследованных позволил выявить значимые результаты для генотипов (*APE* Asp148Glu, *XRCC1* Arg280His, *hOGG1* Ser326Cys, *ADPRT* Val762Ala, *XpG* Asp1104His). Повышенный уровень aberrаций хроматидного типа отмечен у носителей генотипа *APE* 148Glu/Glu (4,58±0,41), ($p=0,045$) в сравнении с генотипом *APE1* Asp/Asp (3,67±0,33) (табл.3). Аллельный вариант *APE* 148Glu, характеризуется небольшим снижением функциональной активности фермента (94% у носителей гомозиготного фенотипа *APE1* 148 Glu/Glu), а также некоторым снижением способности связывать ДНК [15].

Также было обнаружено снижение суммарной частоты aberrаций у носителей гетерозиготного генотипа *XRCC1* 280 Arg/His генотипа (4,55±0,57) ($p=0,04$) в сравнении с Arg/Arg генотипом (5,59±0,22).

В отношении аллельного варианта *hOGG1* Ser326Cys, повышение общей частоты aberrаций обнаружено у носителей гетерозиготного варианта Ser/Cys (6,15±0,31), в сравнении с генотипом Ser/Ser (5,07±0,37), ($p=0,025$); по другим показателям ассоциаций не выявлено. Сниженная функциональная активность аллеля *hOGG1* 326Cys отмечается в

ряде исследований. В то же время предполагается, что белок *hOGG1* 326Ser/Ser обладает более высокой эффективностью репарации при радиационных повреждениях ДНК [25].

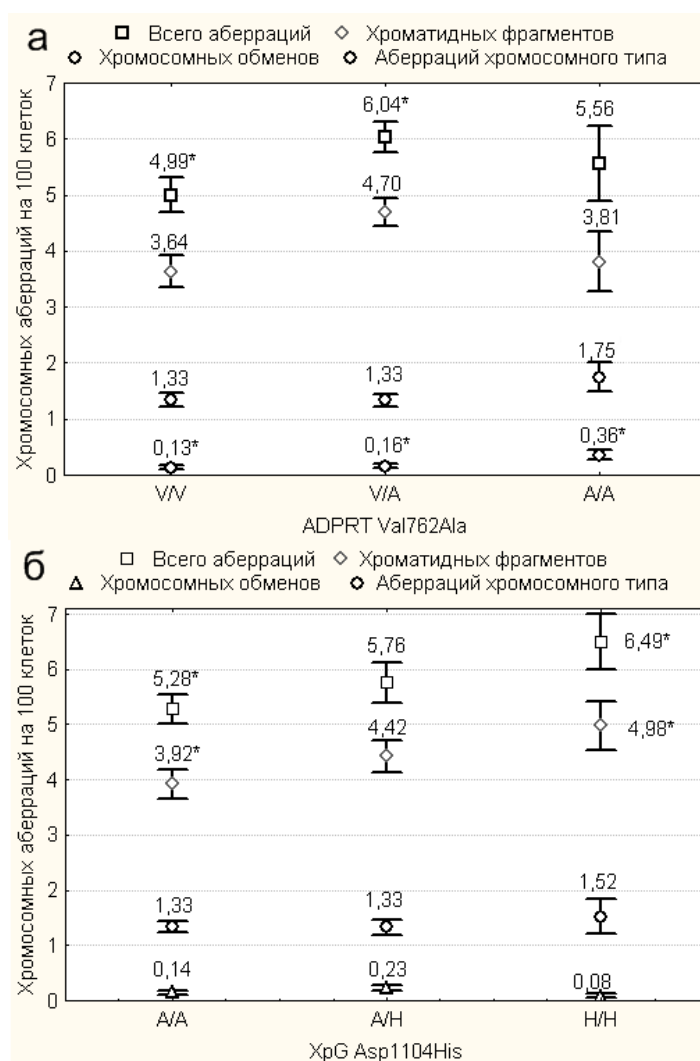


Рисунок. Частота aberrаций и генотипы ADPRT Val762Ala (а) и XpG Asp1104His (б).

Примечание. Приведены средние значения aberrаций с указанием стандартной ошибки; * - значимые различия между группами, ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).

При анализе генотипов *ADPRT* Val762Ala было выявлено, что наиболее высокая частота хромосомных обменов (включая дицентрические и кольцевые хромосомы) наблюдается у носителей гомозиготного варианта *ADPRT* 762Ala/Ala в сравнении с *ADPRT* 762Val/Val и *ADPRT* 762Val/Ala ($p < 0,02$). У носителей гетерозиготного генотипа *ADPRT* 762Val/Ala отмечена высокая суммарная частота aberrаций (рис. а) ($p = 0,014$).

Анализ ассоциаций цитогенетических показателей с генотипами по замене *XpG* Asp1104His, выявил тенденцию к повышению всех показателей частоты хромосомных aberrаций у носителей гомозиготного генотипа *XpG* 1104His/His в сравнении с генотипом *XpG* 1104 Asp/Asp. Достоверного уровня достигают различия по суммарной частоте aberrаций ($p = 0,022$) и хроматидных фрагментов ($p = 0,045$) (рис. б). Данные о значении этой замены достаточно противоречивы: указывается на повышение риска рака легкого для носителей генотипа *XpG* 1104Asp/His [17], с другой стороны рядом авторов показан протективный эффект для носителей аллельного варианта *XpG* 1104His [23,25].

С точки зрения радиационного воздействия на изучаемую выборку наиболее интересной представляется обнаруженная ассоциация аллельного варианта *ADPRT* 762Ala

с частотой обменов хромосомного типа, включая дицентрические и кольцевые хромосомы – специфические радиационные маркеры. Частоты aberrаций хроматидного типа (ассоциированные по нашим данным с аллельными вариантами *APE 148Glu*, *XpG 1104His*) рассматриваются в большей степени как показатели химического свободно-радикального повреждения ДНК, что также не исключает ведущей роли плотноионизирующего альфа излучения радона.

Работа поддержана государственным контрактом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» № 16.512.11.2062; грантом РФФИ, 10-04-00497-а

Литература

1. Дружинин В.Г., Лифанов А.Ю., Головина Т.А., Ульянова М.В. Цитогенетические эффекты у детей-подростков из разных районов Кемеровской области // Генетика. - 1995. - Т.31, №7. - С. 983 - 987.
2. Дружинин В.Г. Количественные характеристики частоты хромосомных aberrаций в группе жителей крупного промышленного региона Западной Сибири // Генетика. - 2003. - Т.39. - №10. - С. 1373 - 1380.
3. Дружинин В.Г., Ахматьянова В.Р., Головина Т.А. и др. Чувствительность генома и особенности проявления генотоксических эффектов у детей-подростков, подвергающихся воздействию радона в условиях проживания и обучения // Радиационная биология, радиоэкология. - 2009. - Т.49, №5. - С. 568–573.
4. Дружинин В.Г., Алукер Н.Л., Ахальцева Л.В., Головина Т.А., Ингель Ф.И., Ларионов А.В., Сорокина Н.В., Толочко Т.А., Шапошникова А.В. Комплексный подход к оценке экологических факторов токсико-генетического риска у детей из Горной Шории // Гигиена и санитария. - 2010. - №3. - С.12-18.
5. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976. - 598 с.
6. Сальникова Л.Е. Генетическая детерминация эффектов ионизирующих излучений: цитогенетические и эпидемиологические показатели / Автореф. дисс. докт. биол. наук. М. 2011. 47с.
7. Сорокина Н.В. Изучение регионально-фоновой радиационной ситуации с применением дозиметрии и исследований содержания природных и техногенных радионуклидов в материалах и продуктах Кузбасса / Автореф. канд. дисс. Кемерово. 2006. 20 с.
8. Шорский национальный парк: природа, люди, перспективы / Ин-т угля и углекислоты СО РАН - Кемерово, 2003. - 356с.
9. Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype // Nat. Rev. Cancer. - 2009. - Vol. 9. №. 2. - P. 134 – 142.
10. Vauchinger M., Braselmann H., Kulka U. et al. Chromosome aberrations in peripheral lymphocytes from occupants of houses with elevated indoor radon concentrations // Int. J. Radiat. Biol. 1996. Vol. 70. No. 6. P. 657 – 663.
11. Bilban M., Vaupoti J. Chromosome aberrations study of pupils in high radon level elementary school // Health Phys. - 2001. - Vol. 80, № 2. - P. 157-163.
12. Bochicchio F., Forastiere F., Farchi S. et al. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 10. №. 114 (6). P. 983 – 991.
13. Cole J., Green M.H., Bridges B.A. et al. Lack of evidence for an association between the frequency of mutants or translocations in circulating lymphocytes and exposure to radon gas in the home // Radiat. Res. 1996. - Vol. 145. №. 1. - P. 61 – 69.

14. Darby S., Hill D., Auvinen A. et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies // *BMJ*. 2005. Vol. 330. P. 223 – 227.
15. Hu J. J., Smith T. R., Miller M. S. et al. Amino acid substitution variants of APE1 and XRCC1 genes associated with ionizing radiation sensitivity // *Carcinogenesis*. - 2001. - Vol. 22, № 6. - P. 917-922.
16. Kiuru A., Lindholm C., Heilimo I. et al. Influence of DNA repair gene polymorphisms on the yield of chromosomal aberrations // *Environ. Mol. Mutagen*. 2005. Vol. 46. No. 3. P. 198 – 205.
17. Jeon H.S., Kim K.M., Park S.H. et al. Relationship between XPG codon 1104 polymorphism and risk of primary lung cancer // *Carcinogenesis*. - 2003. - Vol. 24, № 10. - P. 1677-1681.
18. Lindholm C., Mäkeläinen I., Paile W. et al. Domestic radon exposure and the frequency of stable or unstable chromosomal aberrations in lymphocytes // *Int. J. Radiat. Biol.* 1999. Vol. 75. No. 8. P. 921 – 928.
19. Lunn R. M, Langlois R. G., Hsieh L. L. et al. XRCC1 Polymorphisms: Effects on Aflatoxin B1-DNA Adducts and Glycophorin A Variant Frequency // *Cancer Res*. - 1999. - Vol. 59(11). - P. 2557-2561.
20. Mészáros G., Bognár G., Köteles G.J. Long-term persistence of chromosome aberrations in uranium miners // *J. Occup. Health*. 2004. Vol. 46. No. 4. P. 310 – 315.
21. Oestreicher U., Braselmann H., Stephan G. Cytogenetic analyses in peripheral lymphocytes of persons living in houses with increased levels of indoor radon concentrations // *Cytogenet. Genome Res*. 2004. Vol. 104. No. 1 – 4. P. 232 – 236.
22. Popp W., Plappert U., Muller W.U. et al. Biomarkers of genetic damage and inflammation in blood and bronchoalveolar lavage fluid among former German uranium miners: a pilot study // *Radiat. Environ. Biophys*. 2000. Vol. 39. No. 4. P. 275 – 282.
23. Sanyal S., Festa F., Sakano S. et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer // *Carcinogenesis*. - 2004. - Vol. 25. - P. 729-734.
24. Smerhovský Z., Landa K., Rossner P. et al. Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations // *Mutat. Res*. 2002. Vol. 514. № 1 – 2. - P. 165 – 176.
25. Vodicka P., Kumar R., Stetina R. et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and possible links with DNA repair rates, chromosomal aberrations and single-strand breaks in DNA // *Carcinogenesis*. - 2004. - Vol. 25, № 5. - P. 757-763.