

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 613.63:616.36:577.1

О.А. Дьякович

### РОЛЬ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИНИЛХЛОРИДА

ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

*В настоящее время особую значимость приобрело производство поливинилхлорида в связи с широким использованием полимерных материалов на его основе во многих отраслях промышленности. Мономером является винилхлорид, который считается чрезвычайно опасным и чрезвычайно канцерогенным для человека. В данной статье представлен краткий обзор литературы по оценке роли системы биотрансформации при функциональных нарушениях печени у работников производств поливинилхлорида. Описаны первая и вторая фазы системы биотрансформации липофильных ксенобиотиков в организме человека на примере винилхлорида. Представлены данные по полиморфизму генов ферментов, участвующих в метаболизме винилхлорида (изоформа цитохрома P450 – CYP2E1, глутатионтрансферазы GSTM1 и GSTT1). Отражены результаты экспериментальных исследований влияния винилхлорида на состояние системы биотрансформации ксенобиотиков. Рассмотрены факторы, влияющие на активность данной системы в условиях производственного воздействия винилхлорида – возраст, курение и алкоголь.*

**Ключевые слова:** винилхлорид, метаболиты винилхлорида, биотрансформация ксенобиотиков, модифицирующие факторы, полиморфизм генов

### THE ROLE OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION IN THE DEVELOPMENT OF LIVER DISEASES IN OCCUPATIONAL EXPOSURE TO VINYL CHLORIDE

O.A. Dyakovich

Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology, Irkutsk

*The production of polyvinyl chloride has currently acquired a special significance because of the widespread using of polymeric materials based on it in many industries. Vinyl chloride is a monomer of polyvinyl chloride, which is considered extremely dangerous and highly carcinogenic to humans. This article provides a brief review of the literature on the role of biotransformation system in functional disorders of the liver in PVC production workers. We describe the first and second phases of the biotransformation of lipophilic xenobiotics in the human body, for example, vinyl chloride. The data on gene polymorphism of enzymes involved in the metabolism of vinyl chloride (isoform of cytochrome P450 – CYP2E1, glutathione transferase GSTM1 and GSTT1) were presented in this article. The results of experimental studies of the effect of vinyl chloride on the state of the biotransformation of xenobiotics were reflected. This article examined the factors affecting the activity of the system in terms of the production of vinyl chloride exposure - age, smoking and alcohol.*

**Key words:** vinyl chloride, metabolites of vinyl chloride, xenobiotics biotransformation, modifying factors, gene polymorphism

В настоящее время особую значимость приобрело производство поливинилхлорида (ПВХ) в связи с широким использованием полимерных материалов на его основе во многих отраслях промышленности. ПВХ получают из винилхлорида (ВХ) различными методами полимеризации (суспензионная, дисперсионная и в растворе). ВХ является веществом 1-го класса опасности (чрезвычайно опасные) и отнесен Международным агентством по изучению рака к группе 1 (канцерогенные для человека) [20].

Попадая в организм человека в основном ингаляционным путем, ВХ оказывает комплексное токсическое действие, вызывая поражения центральной нервной системы, соединительной ткани, мозга, сердца; является причиной иммунных изменений, оказывает канцерогенное, мутагенное и терато-

генное действие [1, 24]. Связь между воздействием данного токсиканта и нарушениями функции печени наблюдалась во многих исследованиях. Воздействие ВХ ассоциировано с развитием нециррозной портальной гипертензии, связанной с синусоидальным эндотелиальным повреждением, и с ангиосаркомой печени. Недавние исследования показали, что ВХ может являться причиной гепатоклеточной карциномы, которая обнаруживается у работников производств ПВХ чаще, чем ангиосаркома. Частота и тяжесть последствий хорошо коррелируют с продолжительностью воздействия данного токсиканта на организм [24, 31, 35].

Являясь липофильным токсикантом, ВХ метаболизируется в организме человека при участии системы биотрансформации ксенобиотиков в пече-

ни, включающей две функционально сопряженные фазы. Первая фаза заключается в окислении токсиканта, катализируемом цитохром Р450-зависимыми монооксигеназами, которые представляют собой полиферментный комплекс, включающий цитохромы Р450 и  $b_5$ , НАДФ·Н-цитохром Р450- и НАДФ·Н-цитохром  $b_5$ -редуктазы. В литературе описан целый ряд схем действия микросомальных монооксигеназ. Наибольшее распространение получила схема Эстабура, один из вариантов которой представлен в работе D.F.S. Lewis (2001) [26]. На 1-й стадии подвергающееся биотрансформации вещество (R) взаимодействует с окисленной формой цитохрома Р450 ( $Fe^{3+}$ ) с образованием фермент-субстратного комплекса ( $R-Fe^{3+}$ ). На 2-й стадии полученный комплекс восстанавливается ( $R-Fe^{2+}$ ) электроном, поступающим из НАДФ·Н-зависимой цепи переноса при участии НАДФ·Н-цитохром Р450-редуктазы и, возможно, цитохрома  $b_5$ . В ходе 3-й стадии восстановленный фермент-субстратный комплекс на большой скорости взаимодействует с кислородом, в результате чего образуется оксикомплекс  $R-(FeO_2)^{2+}$ . На 4-й стадии полученный тройной комплекс восстанавливается электроном, поступающим, по-видимому, из НАДФ·Н-зависимой цепи переноса, включающей НАДФ·Н-цитохром  $b_5$ -редуктазу, НАДФ·Н и, возможно, цитохром  $b_5$ . Пятая стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного тройного комплекса  $R-(FeO_2)^+$  и его распадом с освобождением воды и гидроксильированного субстрата. Цитохром Р450-зависимые монооксигеназы – ферменты, обеспечивающие внедрение активированного кислорода в молекулу гидрофобного субстрата, что приводит к образованию гидрофильного продукта и воды [26]. В процессе изучения данной системы была обнаружена множественность изоформ цитохрома Р450, которые обладают различной, но частично перекрывающейся субстратной специфичностью [26]. Следует отметить способность ряда химических соединений индуцировать и ингибировать активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Индукторами могут являться вещества, увеличивающие активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков в ответ на внешнее воздействие в результате дополнительного синтеза. К числу ингибиторов цитохром Р450-зависимых монооксигеназ относятся соединения, тормозящие синтез и/или ускоряющие распад цитохрома Р450 [4].

В результате взаимодействия ВХ с изоформой цитохрома Р450 – СYP2E1 образуется хлорэтиленоксид – высоко реактивное, короткоживущее соединение, которое в свою очередь быстро трансформируется в хлорацетальдегид – мутаген, действующий непосредственно на ДНК. При этом хлорэтиленоксид является субстратом для фермента микросомальной эпоксидгидроксилазы (mEH). В то же время хлорацетальдегид под действием фермента альдегиддегидрогеназы (ALDH2) преобразуется в монохлорацетатную кислоту. Хлорэтиленоксид, хлорацетальдегид и монохлоруксусная кислота являются основными токсичными метаболитами ВХ [18]. Полученные в результате первой фазы метаболиты, приобретя более реактивные

свойства, далее вступают в реакции конъюгации с эндогенными соединениями (вторая фаза биотрансформации ксенобиотиков). Наибольшее распространение получили следующие реакции конъюгации: глутатионовая, глюкуроновая и сульфатная [2, 8]. Реакции конъюгации с восстановленным глутатионом (GSH), катализируемые глутатионтрансферазами (GSTs), являются основным детоксицирующим механизмом для названных промежуточных метаболитов ВХ. При ферментативной конъюгации хлорацетальдегида с GSH образуется S-формилметилглутатион, который выделяется из организма с мочой в виде N-ацетил-S-(2-гидроксиэтил)цистеина. Другим метаболитом ВХ является тиодигликолевая кислота, образующаяся путем трансаминирования с последующим декарбоксилированием из GSH-конъюгатов. Это соединение определяют в моче экспонированных работников производств ПВХ при изучении токсического воздействия на организм, а скорость ее экскреции зависит от активности цитохром Р450-зависимых монооксигеназ [10, 25].

Имеются экспериментальные результаты изучения влияния ВХ на состояние системы биотрансформации ксенобиотиков. При исследовании сочетанного воздействия ВХ и дихлорэтана на систему микросомальных монооксигеназ гомогената печени крыс, Y.I. Chernyak et al. (1996) показали снижение содержания общего пула цитохрома Р450 у животных в конце восстановительного периода. Данное явление может быть связано, по мнению авторов, со способностью изучаемых веществ повреждать клеточную мембрану с последующей блокадой ферментных систем. Полученные результаты подтверждали данные хемилюминисцентного анализа микросом печени о том, что функционирование монооксигеназ связано с образованием продуктов неполного восстановления кислорода [11]. Проведенные нами исследования состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у крыс в условиях хронического ингаляционного воздействия ВХ выявили разнонаправленные изменения содержания конъюгирующих агентов в гомогенате печени и конъюгатов, выделившихся с мочой [5]. Это могло быть результатом компенсаторно-приспособительных реакций организма. Метаболиты ВХ выводятся из организма в течение довольно короткого промежутка времени. P.G. Watanabe et al. (1976) подвергали крыс ингаляционному воздействию 10–1000 ppm ВХ в течение 6 часов. Исследования показали, что через 72 ч. после прекращения затравки 14–15 % от введенного ВХ в организме животных содержалось в виде фиксированных с белками метаболитов. Поскольку скорость метаболизма у человека в 4 раза ниже, чем у грызунов, содержание в его тканях фиксированных метаболитов ВХ может оказаться значительно выше [34].

Развитие профессиональной патологии, в частности при воздействии ВХ, зависит не только от интенсивности воздействия внешних факторов, но и от генетически обусловленной индивидуальной чувствительности [23, 30, 35]. Последнее объясняется высокой степенью полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков. При этом разные

аллели генов могут кодировать белки, различающиеся по уровню ферментативной активности. Так в процессе биотрансформации ВХ в организме значительную роль играют ферменты CYP2E1, GSTT1, GSTM1, а также альдегиддегидрогеназа (ALDH2) и алкогольдегидрогеназа (ADH2). Все они проявляют генетический полиморфизм, что обуславливает различную биологическую активность кодируемых ими ферментов [3, 13, 23, 26, 33].

В литературе отмечено, что изоформа CYP2E1 (ген *CYP2E1*) играет ключевую роль в образовании токсичных метаболитов ВХ [26, 28]. *CYP2E1* в основном экспрессируется в печени, но присутствует и в других тканях, таких, как мозг и легкие. В настоящее время полиморфизм *CYP2E1* широко изучается у людей различных профессий, имеющих контакт с вредными химическими факторами, совместно с определением уровня ДНК-аддуктов, соединений белка и продуктов метаболизма токсичных веществ в крови и моче [33].

Частоты аллелей *c1* и *c2* гена *CYP2E1* в различных этнических группах существенно различаются, что определяет степень влияния данного полиморфизма на развитие патологии печени в разных популяциях. Аллель *c2* распространен в странах Азии, но является довольно редким среди европейцев [27]. S. Garte et al. (2001) установили, что распространенность генотипа *c1c1* среди европейцев составила 92,4 %, среди азиатов – 5,9 %; генотипа *c1c2* – 7,5 и 35,9 % соответственно; генотипа *c2c2* – 0,1 % и 4,6 % соответственно [15]. H.I. Hsieh et al. (2007) при исследовании зависимости между уровнями воздействия ВХ на рабочих и развития у них фиброза печени выявили, что генотип *c2c2* наиболее часто встречался у лиц с функциональным нарушением печени, по сравнению с *c1c1* и *c1c2*. Авторами был сделан вывод, что полиморфизм *CYP2E1* может быть ответственным за индивидуальные различия в подверженности фиброзу печени у людей хронически подвергающихся воздействию ВХ [18]. C.Y. Huang et al. (1997) показали, что генотип *c2c2* в азиатской популяции, особенно в сочетании с делеционным генотипом *GSTT1*, был связан с ненормальным функционированием печени [19]. В работе S.-M. Zhu et al. (2005) частота генотипа *CYP2E1 c1c2/c2c2* была выше у рабочих производства ПВХ с поражениями печени, чем у неэкспонированной группы [35]. Это может указывать на то, что генотип *CYP2E1 c1c2/c2c2* может быть основной причиной генетической восприимчивости поражениям печени при воздействии ВХ. Исследования F. Ji et al. (2010) азиатской и Y. Li et al. (2003) – европейской популяций подтвердили, что наличие аллеля *c2* может быть фактором риска для рабочих, подвергающихся воздействию ВХ [22, 27].

Токсичные промежуточные метаболиты, как было указано выше, трансформируются и детоксифицируются при помощи глутатионтрансфераз (GSTs), которые представлены несколькими классами. GSTM1 является полиморфным и представлен тремя аллельными вариантами: GSTM1A, GSTM1B, GSTM1(-). Аллельные варианты GSTM1A и GSTM1B являются функционально активными, отличаясь единственной

заменой K127N, и кодируют белки, мало различающиеся по своей ферментативной активности. Наиболее значимым для генетических и биомедицинских исследований является вариант *GSTM1(-)*, возникший в результате делеции вследствие неравного кроссинговера между гомологичными последовательностями, фланкирующими ген *GSTM1* [6]. Такой генетический вариант снижает чувствительность индивидов к некоторым лекарственным веществам, токсинам и канцерогенам, включая ВХ. Было неоднократно показано, что гомозиготный генотип *GSTM1(-)* связан с повышенным риском развития различных злокачественных образований, в том числе и печени [6, 19, 31, 35]. Тем не менее, он довольно широко распространен в человеческой популяции. Число людей, гомозиготных по этому аллелю, составляет 40–60 % среди европеоидов, 27–35 % – среди негроидов, 32–53 % – среди монголоидов [12, 16]. У населения России *GSTM1(-)* в гомозиготном состоянии присутствует в 40–46 % случаев [9].

Класс theta (T) GSTs включает ферменты GSTT1 и GSTT2. Многими авторами было подтверждено, что ген *GSTT1*, как и *GSTM1*, играет важную роль в процессах канцерогенеза у человека [6, 12, 16]. Выявлено, что 15–30 % европеоидов, 22–29 % негроидов и 38–58 % монголоидов являются гомозиготными по аллелю *GSTT1(-)* [12, 16]. В популяции русского населения европейской части России частота этого генотипа в среднем составляет 18 % [9].

Установлено, что потеря нуклеотидов генов *GSTT1* и *GSTM1* фенотипически проявляется отсутствием соответствующих белковых продуктов, а следовательно, потерей способности инактивировать определенные группы ксенобиотиков. Таким образом, гомозиготность по делеционному аллелю этих генов может быть связана с высокой восприимчивостью организма к вредным воздействиям [33].

Исследования S.-M. Zhu et al. (2005) показали, что в группе работников производства ПВХ с нарушением функции печени частота генотипа *GSTT1(-)* составила 63,8 %, что выше, чем аналогичный показатель, представленный в работе C.Y. Huang et al. (1997) (47,4 %) [19, 35]. Частота генотипа *GSTM1(-)* составила 62,1 %, что согласовывается с 60,5 %, по данным других авторов [35]. Некоторые исследования обнаружили, что *GSTT1* ненулевой генотип защищает рабочих от воздействия низких уровней ВХ, однако другие авторы указывают на возможность участия данного генотипа в формировании реактивных метаболитов, вызывающих неблагоприятные эффекты [13].

При оценке связи полиморфизма генов, участвующих в биотрансформации ВХ, и развития поражений печени необходимо учитывать влияние алкоголя на функциональное состояние данного органа. Этанол метаболизируется в организме при участии ADH, ALDH и CYP2E1. На 1-м этапе ADH окисляет этанол в ацетальдегид. На 2-м этапе ALDH метаболизирует ацетальдегид в ацетат, который в виде воды и диоксида углерода выводится из организма. CYP2E1 катализирует окисление этанола до ацетальдегида, но активация этого фермента отмечена только при воздействии больших доз алкоголя [3, 14].

Еще один важный фактор, на который следует обратить внимание при оценке роли системы биотрансформации в развитии поражений печени – это курение. Полициклические ароматические углеводороды являются главными канцерогенными компонентами табачного дыма. При попадании в организм они сначала активируются ферментами семейства цитохромов P450, в частности CYP1A1, а затем инактивируются GSTM1 и GSTT1. Логично ожидать, что сочетание активного генотипа CYP1A1 с делеционными вариантами GSTs может существенно повышать риск раковых заболеваний различных органов [21, 32]. Курение может вызывать индукцию цитохрома P450 в печени, повышая тем самым подверженность человека потенциальному гепатотоксичному воздействию некоторых веществ, а также усугублять течение хронических заболеваний [29].

Возраст также является фактором, влияющим на метаболизм токсических соединений. В пожилом возрасте наблюдается снижение клиренса ксенобиотиков, обусловленное снижением интенсивности метаболизма. Это может быть следствием наличия хронической патологии печени, возрастного снижения активности ферментов [7].

Таким образом, для идентификации винилхлоридной природы патологии печени необходимо принимать во внимание продолжительность и интенсивность воздействия токсиканта, активность ферментов цитохром P450E1, глутатион-S-трансфераз M1 и T1, вовлеченных в активацию и детоксикацию винилхлорида, возраст, курение и потребление алкоголя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюженко В.А. Винилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. – 183 с.
2. Вавилин В.А., Макарова С.И., Талалайченко Г.П., Ляхович В.В. Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме: Учеб. пос. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2008. – 147с.
3. Виноградова С.В. Роль генетических факторов в развитии алкогольной болезни печени // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 2. – С. 27–37.
4. Гуляева Л.Ф., Гришанова А.Ю., Громова О.А. и др. Микросомная монооксигеназная система живых организмов в биомониторинге окружающей среды: Аналит. обзор. – Новосибирск, 1994. – 101 с.
5. Дьякович О.А., Черняк Ю.И. Оценка состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у крыс в условиях ингаляционного воздействия винилхлорида // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 61–63.
6. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 448–461.
7. Куценко С.А. Основы токсикологии. – М.: Фолиант, 2004. – 570 с.
8. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник РАМН. – 1995. – № 3. – С. 9–13.
9. Хрунин А.В., Хохрин Д.В., Лимборская С.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяциях русского населения европейской части России // Генетика. – 2008. – Т. 44. – С. 1429–1434.
10. Cheng T.J., Huang Y.F., Ma Y.C. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers // J. Occup. Environ. Med. 2001. – Vol. 43, № 11. – P. 934–938.
11. Chernyak Y.I., Portyanaya N.I. Study of glutathione-S-transferase activity in rat liver in acute inhaling intoxication with limited poly cyclic hydrocarbons / ISSX Procced «Fourth International ISSX Meeting». – 1995. – Vol. 8. – P. 193.
12. Dieckvoss B.O., Stanulla M., Schrappe M., Beier R. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes in pediatric non-Hodgkin's lymphoma // Hematologica. – 2002. – Vol. 87. – P. 709–713.
13. Eaton D.L. Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility // Neurotoxicology. – 2000. – Vol. 21. – P. 101–111.
14. Edenberg H.J. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants // Alcohol Research and Health. – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 5–13.
15. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K. et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10. – P. 1239–1248.
16. Geisler S.A., Olshan A.F. GSTM1, GSTT1, and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a mini-HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 154, N 2. – P. 95–105.
17. Guengerich F.P., Mason P.S., Stott W.T. et al. Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl chloride in irreversible binding to protein and DNA // Cancer Res. – 1981. – Vol. 41. – P. 4391–4398.
18. Hsieh H.I., Chen P.C., Wong R.H. et al. Effect of the CYP2E1 genotype on vinyl chloride monomer-induced liver fibrosis among polyvinyl chloride workers // Toxicology. – 2007. – Vol. 239. – P. 34–44.
19. Huang C.Y., Huang K.L., Cheng T.J. et al. The GST T1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function // Arch. Toxicol. – 1997. – Vol. 71. – P. 482–488.
20. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. – Lyon, 1999. – Vol. 72. – 660 p.
21. Inoue M., Tsuji I., Wakai K. et al. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 35. – P. 404–411.
22. Ji F., Wang W., Xia Z.-L. et al. Prevalence and persistence of chromosomal damage and susceptible genotypes of metabolic and DNA repair genes in Chinese vinyl chloride-exposed workers // Carcinogenesis. – 2010. – P. 1–19.

23. Kezic S., Calkoen F., Wenker M.A. et al. Genetic polymorphism of metabolic enzymes modifies the risk of chronic solvent-induced encephalopathy // *Toxicol. Ind. Health.* – 2006. – Vol. 22. – N 7. – P. 281–289.
24. Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe U. et al. Vinyl chloride: still a cause for concern // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108, N 7. – P. 579–586.
25. Kim H.S., Kim C.N., Won J.U. et al. // *Korean J. Occup. Environ. Med.* – 2006. – Vol. 18, N 2. – P. 138–145.
26. Lewis D.F.S. Guide to cytochromes P450. Structure and function. – London – N.-Y., 2001. – 240 p.
27. Li Y., Marion M.J., Ho R. et al. Polymorphisms for vinyl chloride metabolism in French vinyl chloride workers // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 16. – P. 55–59.
28. Nebert D.W., McKinnon R.A. Cytochrome P450: evolution and functional diversity // *Prog. Liver Dis.* – 1994. – Vol. 12. – P. 63–97.
29. Palmer M. Guide to hepatitis and liver disease. – Avery Trade, 2004. – 480 p.
30. Sachse C., Bhambra U., Smith G. et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 55, N 1. – P. 68–76.
31. Sherman M. Vinyl chloride and the liver // *J. of Hepatology.* – 2009. – Vol. 51. – P. 1074 – 1081.
32. Tanaka K., Tsuji I, Wakai K. et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 36 (7). – P. 445–456.
33. Their R., Bruning T., Roos P.H. et al. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 206 (3). – P. 149–171.
34. Watanabe P.G., Gehring P. J. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats // *Environ. Health Perspect.* – 1976. – Vol. 17. – P. 145–152.
35. Zhu S.-M., Ren X.-F, Wan J.-X., Xia Z.-L. Evaluation in vinyl chloride monomer-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 37. – P. 5821–5827.

#### Сведения об авторах

**Дьякович Ольга Александровна** – аспирант ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-96-63; e-mail: raindiko@mail.ru)