

EDN: <https://elibrary.ru/acmhuh>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-8-501-506>

УДК 575.174.015.3+613.632+546.49-121

© Черняк Ю.И., Меринова А.П., 2022

Черняк Ю.И., Меринова А.П.

## Генетические факторы развития токсических эффектов у ликвидаторов загрязнения территории бывшего цеха ртутного электролиза

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 12-а микрорайон, 3, а/я 1170, Ангарск, 665826

**Введение.** Выраженность токсических эффектов ртути в известной степени детерминирована генетическими факторами. Последнее обосновывает проведение оценки генетического статуса экспонируемого контингента с целью выявления гиперчувствительных индивидов, у которых неблагоприятные эффекты на здоровье могут реализовываться при воздействии относительно невысоких уровней токсиканта.

**Цель исследования** — изучить распределение генотипов некоторых полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, белков теплового шока и фактора некроза опухолей у контингента, привлечённого к ликвидационным мероприятиям, а также выявить индивидов с высоким прогностическим риском развития токсических эффектов, обусловленных воздействием ртути.

**Материалы и методы.** С использованием методов ПЦР в режиме реального времени и ПЦР-ПДРФ изучены полиморфные варианты генов *CYP1A1* (*rs1048943*), *GSTP1* (*rs1695* и *rs1138272*), *TNF-α* (*rs1800629*) и *HSPA1B* (*rs1061581*) у 231 мужчин: 193 сотрудников МЧС России по Иркутской области и 38 сотрудников Федерального экологического оператора (ФЭО), привлечённых к ликвидации загрязнения ртутью окружающей среды на промплощадке цеха ртутного электролиза и прилегающих объектов на территории бывшего химического комбината в Восточной Сибири.

**Результаты.** Для полиморфизма гена *GSTP1* (*rs1695*) выявлено повышение AG ( $p=0,043$ ) и понижение GG ( $p=0,048$ ) частот генотипов у сотрудников МЧС, по сравнению с таковыми из группы ФЭО. В обеих группах не обнаружено носителей TT генотипа для полиморфного локуса *rs1138272* гена *GSTP1*, а носительство редкой GG-*CYP1A1* гомозиготы идентифицировано только у одного сотрудника МЧС. Установлено, что 33 сотрудника МЧС и 3 обследованных из группы ФЭО, являющихся носителями GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипа, имеют высокий прогностический риск развития токсических эффектов, обусловленных воздействием ртути. Полученные данные обсуждены с результатами генотипирования бывших рабочих цеха ртутного электролиза, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути.

**Ограничения исследования.** К ограничениям, прежде всего, следует отнести количество обследованных индивидов в группе ФЭО, как и отсутствие данных о делеционных полиморфизмах генов *GSTP1* и *GSTM1*, потенциально имеющих значимую роль в токсикокинетике ртути.

**Заключение.** Проведённое исследование выявило среди привлечённых к ликвидационным работам сотрудников МЧС и ФЭО 36 носителей GG генотипа полиморфного локуса +1267A/G гена *HSPA1B*, ассоциированного с высоким прогностическим риском развития токсических эффектов, связанных с воздействием ртути. Принимая во внимание предстоящий масштаб и продолжительность работ, связанных с демеркуризацией территории бывшего цеха ртутного электролиза и прилегающей местности, целесообразно учитывать полученные результаты при мониторинге состояния здоровья ликвидаторов. **Этика.** От каждого обследуемого было получено добровольное информированное согласие, одобренное локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 6 от 10.03.2020 г.).

**Ключевые слова:** ликвидаторы; ртуть; полиморфизм генов; ртутная интоксикация; риск

**Для цитирования:** Черняк Ю.И., Меринова А.П. Генетические факторы развития токсических эффектов у ликвидаторов загрязнения территории бывшего цеха ртутного электролиза. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(8): 501–506. <https://elibrary.ru/acmhuh> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-8-501-506>

**Для корреспонденции:** Черняк Юрий Ильич, ведущий научный сотрудник, д-р биол. наук. E-mail: [yuri\\_chernyak@hotmail.com](mailto:yuri_chernyak@hotmail.com)

### Участие авторов:

Черняк Ю.И. — концепция, дизайн исследования, окончательная обработка данных, написание текста и редактирование;

Меринова А.П. — сбор образцов, выполнение методик и обработка данных.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники института за организацию обследования и формирование групп, а также проф. РАН, д-р мед. наук, проф. О.Л. Лахману за полезные комментарии при обсуждении рукописи.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания по поисковым научным исследованиям ФГБНУ ВСИМЭИ (Пер. № АААА-А20-120100190008-8).

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

Дата поступления: 26.07.2022 / Дата принятия к печати: 15.09.2022 / Дата публикации: 28.09.2022

Yury I. Chernyak, Alla P. Merinova

## Genetic factors of toxic effects development in pollution liquidators of the former factory with mercury electrolysis technology

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12-a Microdistrict, Angarsk, 665826

**Introduction.** According to genetic factors, it is possible to determine the degree of manifestation of the toxic effects of mercury. The latter justifies the assessment of the genetic status of the exposed contingent in order to identify hypersensitive individuals in whom adverse health effects can be realized when exposed to relatively low levels of the toxicant.

**The study aims** to research the distribution of genotypes of some polymorphic variants of genes of the xenobiotic biotransformation system, heat shock proteins and tumor necrosis factor in the contingent involved in liquidation measures, as well as to identify individuals with a high prognostic risk of toxic effects due to exposure to mercury.

**Materials and methods.** We conducted genotyping of 231 people (men only): 193 employees of the Ministry of Emergency Situations (MES) of Russia in the Irkutsk Region and 38 employees of the Federal Environmental Operator (FEO) involved in the elimination of mercury pollution at the industrial site of the mercury electrolysis plant and adjacent facilities on the territory of a former chemical plant in Eastern Siberia. The researchers used real-time PCR and PCR-RFLP methods to study polymorphic variants of the genes CYP1A1 (rs1048943), GSTP1 (rs1695 and rs1138272), TNF- $\alpha$  (rs1800629) and HSPA1B (rs1061581).

**Results.** For the polymorphism of the GSTP1 gene (rs1695), we have identified an increase in the frequency of AG genotypes ( $p=0.043$ ) and a decrease in the frequency of GG genotypes ( $p=0.048$ ) in employees of the MES compared to those from the FEO group. The researchers didn't detect carriers of the TT genotype for the polymorphic locus GSTP1 (rs1138272) in both examined groups. There was the carriage of the rare GG-CYP1A1 homozygote only in one MES employee. We found that 33 MES employees and 3 examined from the FEO group who are carriers of the GG-HSPA1B (+1267A/G) genotype have a high predictive risk of developing toxic effects due to mercury exposure. The experts discussed the data obtained with the results of genotyping of former mercury electrolysis shop workers who were chronically exposed to metallic mercury vapor. The experts have reviewed the data obtained from the results of genotyping of former employees of the mercury electrolysis shop who were chronically exposed to metallic mercury vapor

**Limitations.** The limitations, first of all, should include the number of examined individuals in the FEO group, as well as the lack of data on deletion polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes, potentially having a significant role in the toxicokinetics of mercury.

**Conclusion.** The study has revealed 36 carriers of the GG genotype of the polymorphic locus +1267A/G of the HSPA1B gene associated with a high prognostic risk of toxic effects associated with exposure to mercury among the employees of the Ministry of Emergency Situations (MES) and the FEO involved in liquidation work. Taking into account the forthcoming volume and duration of work related to the demercurization of the territory of the former factory with mercury electrolysis technology and the surrounding area it is advisable to take into account the results obtained when monitoring the health status of the liquidators.

**Ethics.** We have received voluntary informed consent, approved by the Committee on Biomedical Ethics (Protocol No. 6 of 10.03.2020), from each employee being examined.

**Keywords:** liquidators; mercury; gene polymorphism; mercury intoxication; risk

**For citation:** Chernyak Yu.I., Merinova A.P. Genetic factors of toxic effects development in pollution liquidators of the former factory with mercury electrolysis technology. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(8): 501–506. <https://elibrary.ru/acmhuh> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-8-501-506>

**For correspondence:** Yuri I. Chernyak, the leading researcher of East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Dr. of Sci. (Biol.). E-mail: [yuri\\_chernyak@hotmail.com](mailto:yuri_chernyak@hotmail.com)

**Information about the authors:** Chernyak Yu.I. <https://orcid.org/0000-0001-9641-0327>  
Merinova A.P. <https://orcid.org/0000-0003-2522-0467>

#### Contribution:

Chernyak Yu.I. — concept, research design, final data processing, text writing and editing;

Merinova A.P. — collection of samples, implementation of techniques and data processing.

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to the staff of the Institute's clinic for organizing the examination and forming groups, as well as to Professor RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof. O.L. Lakhman for useful comments when discussing the manuscript.

**Funding.** The study was supported within a framework of State Assignment for exploratory scientific studies for East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (No. AAAA-A20-120100190008-8).

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

Received: 26.07.2022 / Accepted: 15.09.2022 / Published: 28.09.2022

**Введение.** К настоящему времени подтверждена зависимость выраженности нейротоксических эффектов ртути от полиморфных вариантов генов в профессиональных когортах, для которых промышленные риски суммируются с экологическими [1]. При этом характер отложений неорганической ртути в тканях мозга у таких индивидов, подвергшихся в процессе трудовой деятельности острому или подострому воздействию высоких концентраций токсиканта, существенно отличается от обусловленного только загрязнением окружающей среды [2]. В связи с этим обсуждается целесообразность проведения оценки генетического статуса экспонируемого контингента с целью выявления гиперчувствительных индивидов, у которых реализация неблагоприятных эффектов на здоровье возможна в том числе в случае воздействия относительно невысоких уровней ртути [1].

Ранее описаны основные проблемы экологической безопасности и масштабы загрязнения ртутью окружающей среды на промплощадке бывшего цеха ртутного электролиза и прилегающих объектов на территории ООО «Усольехимпром» в Иркутской области, а также представлены первые результаты обследования персонала, привлечённого к ликвидации накопленного вреда [3]. В контексте вышеизложенного представляется актуальным проведение

исследования некоторых полиморфных локусов заинтересованных «генов-кандидатов» у лиц, задействованных в названных работах.

**Цель исследования** — изучить распределение генотипов некоторых полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, белков теплового шока и фактора некроза опухолей у контингента, привлечённого к ликвидационным мероприятиям, а также выявить индивидов с высоким прогностическим риском развития токсических эффектов, обусловленных воздействием ртути.

**Материалы и методы.** В рамках медико-биологического обеспечения персонала, привлечённого к работам по устранению накопленного вреда на промышленной территории бывшего ООО «Усольехимпром», на базе клиники Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований обследован 231 человек (только мужчины): 193 сотрудника МЧС России по Иркутской области и 38 ликвидаторов Федерального экологического оператора (ФЭО). После подписания информированного согласия на участие в обследовании выполняли забор венозной крови в вакутейнеры с  $K_3EDTA$ , далее по стандартной процедуре изолировали фракцию лейкоцитов цельной крови, которую аликвотировали и хранили

при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровать-плюс» («Литех»). Для генотипирования использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов генов *CYP1A1* (*rs1048943*), *GSTP1* (*rs1695*), *GSTP1* (*rs1138272*) и *TNF- $\alpha$*  (*rs1800629*) с аллель-специфичными зондами *TaqMan* («Синтол»). Дискриминацию аллелей выполняли на оборудовании для проведения ПЦР в режиме реального времени «C100 Thermal Cycler» и «CFX96 Real-Time System» («Bio-Rad») в соответствии с инструкциями производителя. Генотипирование полиморфного локуса  $+1267\text{A}>\text{G}$  гена *HSPA1B* (*rs1061581*) проводили с использованием праймеров («Медиген») и эндонуклеазы рестрикции *PstI* («Thermo Fisher Scientific») как это описано ранее [4].

Точный критерий Фишера для оценки различий между группами по частотам генотипов выполняли с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.1* («StatSoft»). *On-line* калькулятор *Gene-Calc* применяли для

проверки соответствия равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2$ -тест), в том числе с поправкой Йетса на непрерывность, если абсолютные значения частот генотипов меньше или равны 5 [5].

**Результаты.** Представленные в *таблице* результаты указывают на то, что за исключением одного случая (*CYP1A1*, группа ФЭО) в обследованных группах распределение частот генотипов изученных полиморфных локусов генов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Только для полиморфизма гена *GSTP1* (*rs1695*) между группами индивидов выявлены различия в частоте носительства *AG* и *GG* генотипов ( $df=1$ ,  $p=0,043$  и  $p=0,048$  соответственно). Отметим отсутствие в обеих группах носителей *TT* генотипа для полиморфного локуса *rs1138272* гена *GSTP1*, а носительство редкой *GG-CYP1A1* гомозиготы обнаружено лишь у одного сотрудника МЧС. При этом установлено, что 33 сотрудника МЧС и 3 обследованных из группы ФЭО являются носителями редкого *GG-HSPA1B* ( $+1267\text{A}/\text{G}$ ) генотипа.

Таблица / Table

**Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов в обследованных группах**  
**Distribution of genotypes of the studied polymorphic variants of genes in the examined groups**

Ген (полиморфный локус), генотипы, <i>p</i>	МЧС, ( <i>n</i> =193)	ФЭО, ( <i>n</i> =38)
<b><i>HSPA1B</i> (<i>rs1061581</i>)</b>		
AA	69 (0,36)	16 (0,42)
AG	91 (0,47)	19 (0,50)
GG	33 (0,17)	3 (0,08)
<i>p</i>	0,950	0,865*
<b><i>TNF-<math>\alpha</math></i> (<i>rs1800629</i>)</b>		
GG	149 (0,77)	33 (0,87)
AG	41 (0,21)	4 (0,10)
AA	3 (0,02)	1 (0,03)
<i>p</i>	0,976*	0,785*
<b><i>GSTP1</i> (<i>rs1695</i>)</b>		
AA	85 (0,44)	19 (0,50)
AG	93 (0,48)	12 (0,32)+
GG	15 (0,08)	7 (0,18)+
<i>p</i>	0,313	0,184
<b><i>GSTP1</i> (<i>rs1138272</i>)</b>		
CC	160 (0,83)	32 (0,84)
CT	33 (0,17)	6 (0,16)
TT	0 (0)	0 (0)
<i>p</i>	0,680*	0,863*
<b><i>CYP1A1</i> (<i>rs1048943</i>)</b>		
AA	171 (0,89)	37 (0,97)
AG	21 (0,11)	1 (0,03)
GG	1 (0,00)	0 (0)
<i>p</i>	0,975*	0*

Примечание: приведены абсолютные значения (относительная частота); + различия между группами по частоте генотипов,  $p<0,05$ , точный критерий Фишера; *p* — критерий  $\chi^2$  (Пирсона) при оценке соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга, \**p* для  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Note: absolute values (relative frequency) are given; + differences between groups in the frequency of genotypes,  $p<0,05$ , the exact Fisher criterion; *p* is the Pearson criterion  $\chi^2$  when assessing the correspondence of genotype frequencies to the Hardy–Weinberg equilibrium, \**p* for  $\chi^2$  with the Yates correction.

**Обсуждение.** Ранее упоминалась актуальность проведения генотипирования с целью выявления гиперчувствительных индивидов, для которых воздействие относительно невысоких доз ртути может причинить значимый вред для здоровья [1, 6]. В связи с этим представляет интерес сопоставить полученные результаты с данными обследования персонала цеха ртутного электролиза, подвергшегося хроническому воздействию паров металлической ртути [6–7]. Вероятно, наиболее значимыми в этом плане являются результаты, касающиеся выявления носителей GG генотипа локуса +1267A/G гена *HSPA1B*, для которого была установлена выраженная ассоциация с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) — у 19 из 20 (95%) носителей этого генотипа был установлен диагноз ХРИ.

Приступая к обсуждению результатов изучения полиморфного варианта *HSPA1B* (*rs1061581*), отметим совпадение относительных частот AA, AG и GG генотипов в группе сотрудников МЧС и в региональной субпопуляционной выборке, сформированной из практически здоровых мужчин [6]. Кроме того, частота носительства GG генотипа у сотрудников МЧС была сопоставима с таковой у пациентов с ХРИ (0,17 и 0,23 соответственно), что существенно превышало такие частоты в группах ФЭО и стажированных работников, контактировавших с ртутью и не имеющих диагноза ХРИ (0,08 и 0,02 соответственно). Полученные результаты указывают на то, что 33 сотрудника МЧС и 3 обследованных из группы ФЭО, являющихся носителями гомозиготного по редкому аллелю GG-*HSPA1B* генотипа, имеют высокий прогностический риск развития токсических эффектов, обусловленных воздействием ртути.

Изучение полиморфного локуса *TNF-α* (*rs1800629*) представляло интерес по двум причинам. Во-первых, ранее была установлена значимая ассоциация G-*HSPA1B*-G-*TNF-α* гаплотипа с формированием ХРИ. Во-вторых, между полиморфными локусами *rs1061581* и *1800629* был выявлен значимый уровень неравновесного сцепления, указывающий на их генетическое взаимодействие [6]. Предварительный анализ распределения генотипов полиморфизма *TNF-α* (-308G/A) не выявил существенных различий как в сравнении с подразделением ФЭО, так и пациентами с ХРИ.

Мы также изучили распределение генотипов двух полиморфных локусов гена *GSTP1*, которые рассматриваются в ряде работ в качестве генетических маркеров чувствительности к воздействию ртути [8, 9]. В нашем исследовании для *GSTP1* (*rs1695*) выявлены статистически значимые различия между обследованными группами по частотам генотипов, содержащих редкий G аллель ( $p=0,04$  и  $p=0,048$  для AG и GG соответственно). Интересно, что различия ( $p=0,02$ ) между группами пациентов с ХРИ и стажированных работников по частоте носительства GG генотипа имели сравнимый характер с таковыми, которые отмечены между сотрудниками МЧС и ФЭО. Более того, если у обследованных из групп МЧС и ХРИ относительные частоты GG генотипа составляли 7,77 и 7,32, то в группах ФЭО и стажированных работников они были 18,42 и 21,74 соответственно. Пока не понятно, каким образом следует трактовать такие результаты, учитывая, что названный генотип кодирует пониженную активность фермента. Исследование другого полиморфизма *GSTP1* гена (*rs1138272*) не выявило значимых различий между группами из сотрудников МЧС и ФЭО. При этом не обнаружено носителей редкой TT гомозиготы, хотя в группах

пациентов с ХРИ и стажированных работников таковые были идентифицированы (1 и 3 индивида соответственно). Такие данные согласуются с результатами обследования 121 русских в Восточной Сибири, которое установило носительство TT генотипа только у двух человек [10].

Нами был также изучен полиморфный вариант *rs1048943* гена *CYP1A1*. Цитохром *P4501A1*, фермент фазы I биотрансформации ксенобиотиков, заслуживает особого внимания в контексте обследованного в данной работе контингента, в том числе из-за специфики выполняемых на промплощадке ликвидационных мероприятий, обусловленных с извлечением смесей токсических соединений из глубинных скважин и перезатариванием аварийных ёмкостей с химическими веществами. Известно, что сотрудники МЧС (в частности, пожарные) относятся к профессиональной группе повышенного риска воздействия диоксиноподобных соединений и полициклических углеводородов, способных вызывать у человека широкий спектр разнообразных нарушений здоровья [11–14]. При этом значительная часть токсических эффектов названных соединений реализуется при участии Ah-рецептора с последующей индукцией *CYP1A*-зависимых монооксигеназ [15]. Носительство G аллеля полиморфного локуса *rs1048943* обуславливает повышенную активность фермента и, следовательно, накопление реакционных метаболитов. Как следует из полученных нами результатов, в группе МЧС были выявлены 21 и 1 носитель AG и GG генотипов, в группе ФЭО — лишь один носитель AG гетерозиготы. Заметим, что анализ распределения генотипов этого полиморфного локуса в обеих хронически экспонированных парах ртути группах работников не выявил носителей GG гомозиготы [7]. При этом была установлена ассоциация ХРИ с локусом *CYP1A1* (*rs1048943*), а гетерозиготный генотип AG (IleVal) указывал на устойчивость к формированию названной патологии. Об этом свидетельствовали повышенная частота носительства гетерозиготы в группе стажированных работников по сравнению с пациентами с диагнозом ХРИ (0,22 и 0,03 соответственно,  $p=0,01$ ), а также обратная ассоциация этого генотипа с ХРИ (кодминантная генетическая модель). Заметим, что низкая частота носительства редкого GG генотипа у сотрудников МЧС и ФЭО согласуется с результатами обследования русских в Восточной Сибири, где было выявлено лишь два его носителя из 122 обследованных [16].

В целом, рассматривая значимость полученных результатов, следует отметить наличие ряда ограничений. В частности, это относится к количеству обследованных индивидов особенно в группе ФЭО, отсутствие данных изучения делеционных полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* у сотрудников МЧС и ФЭО (исследование на завершающем этапе). Факт обнаружения тенденции к повышению носительства делеционного *GSTM1* (-/-) генотипа у пациентов с диагнозом ХРИ представляет интерес, поскольку согласуется с данными об его потенциальной роли в токсикокинетике ртути [7]. Кроме того, необходим детальный анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков (фазы I и II), кодирующих функциональную активность соответствующих ферментов, оценки соотношения активности цитохром *P450*-зависимых монооксигеназ и реакций конъюгации. Некоторые моменты, связанные с механизмом ингибирования ртутью цитохрома *P450*, мы затрагивали ранее [7, 17]. Для понимания обозначенных выше моментов необходимы дальнейшие исследования.

**Заключение.** Таким образом, проведённое исследование позволило выявить среди привлечённых к ликвидационным работам сотрудников МЧС и ФЭО 36 носителей GG генотипа полиморфного локуса +1267A/G гена HSPA1B, ассоциированного с высоким прогностическим риском развития токсических эффектов, обусловленных

воздействием ртути. Учитывая предстоящий масштаб и продолжительность работ, связанных с демеркуризацией территории бывшего цеха ртутного электролиза и прилегающей местности, целесообразно учитывать полученные результаты при мониторинге состояния здоровья ликвидаторов.

### Список литературы

- Chirico F., Scoditti E., Viora C., Magnavita N. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review. *Applied Sciences*. 2020; 10(21): e7706. <https://doi.org/10.3390/app10217706>
- O'Donoghuea J.L., Watsona G.E., Brewere R., Zarebaa G., Etof K., Takahashig H. et al. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature. *Neuro Toxicology*. 2020; 78: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.02.011>
- Лахман О.Л., Салагай О.О., Катаманова Е.В., Кудяева И.В., Журба О.М., Кодинет И.Н., Бухтияров И.В. Опыт изучения состояния здоровья ликвидаторов по устранению загрязнения окружающей среды, связанного с производством химической продукции. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(12): 781–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-12-781-786>
- 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; 14(4): 355–62. <https://doi.org/10.1007/s12192-008-0089-2>
- Bińkowski J., Miks S. Gene-Calc [Computer software], 2018. <https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>
- Chernyak Yu.I. Association between HSPA1B, S100B, and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and risks of chronic mercury poisoning. *Health Risk Analysis*. 2021; 1: 126–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.13.eng>
- Черняк Ю.И. Полиморфные локусы CYPs и GSTs генов у лиц, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 921–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-921-924>
- Gundacker C., Gencik M., Hengstschlager M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutat. Res.* 2010; 705(2): 130–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003>
- Andreoli V., Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: An overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(1): e93. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010093>
- Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири. *Мед. генетика*. 2019; 18(2): 24–34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>
- Laitinen J., Makela M., Mikkola J., Huttu I. Firefighters' multiple exposure assessments in practice. *Toxicol. Lett.* 2012; 213(1): 129–33. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.06.005>
- Baxter C.S., Hoffman J.D., Knipp M.J., Reponen T., Haynes E.N. Exposure of firefighters to particulates and polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2014; 11(7): 85–91. <https://doi.org/10.1080/15459624.2014.890286>
- Engelsman M., Toms L.L., Banks A.P.W., Wang X., Mueller J.F. Biomonitoring in firefighters for volatile organic compounds, semivolatil organic compounds, persistent organic pollutants, and metals: A systematic review. *Environ. Res.* 2020; 188: e109562. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109562>
- Brinchmann B.C., Bugge M.D., Nordby K.-C., Alfonso J.H. Firefighting and melanoma, epidemiological and toxicological associations: a case report. *Occup. Med.* 2022; 72(2): 142–4. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab183>
- Denison M.S., Soshilov A.A., He G., DeGroot D.E., Zhao B. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol. Sci.* 2011; 124: 1–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr218>
- Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов CYP1A1 и CYP2D6 в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018; 22(2): 205–11. <https://doi.org/10.18699/VJ18.348>
- Chernyak Y.I., Merinova A.P. CYP3A Polymorphism and Chronic Mercury Intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 168(4): 492–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04738-4>

### References

- Chirico F., Scoditti E., Viora C., Magnavita N. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review. *Applied Sciences*. 2020; 10(21): e7706. <https://doi.org/10.3390/app10217706>
- O'Donoghuea J.L., Watsona G.E., Brewere R., Zarebaa G., Etof K., Takahashig H. et al. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature. *Neuro Toxicology*. 2020; 78: 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.02.011>
- Lakhman O.L., Salagai O.O., Katamanova E.V., Kudaeva I.V., Zhurba O.M., Kodinets I.N., Bukhtiyarov I.V. The experience in studying the health status of liquidators to eliminate environmental pollution associated with the production of chemical products. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(12): 781–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-12-781-786> (in Russian)
- 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; 14(4): 355–62. <https://doi.org/10.1007/s12192-008-0089-2>
- Bińkowski J., Miks S. Gene-Calc [Computer software], 2018. <https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>
- Chernyak Yu.I. Association between HSPA1B, S100B, and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and risks of chronic mercury poisoning. *Health Risk Analysis*. 2021; 1: 126–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.13.eng>
- Chernyak Y.I. Polymorphic CYPs and GSTs genes' loci in workers exposed to chronic mercury vapor exposure. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97(10): 921–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-921-924> (in Russian)
- Gundacker C., Gencik M., Hengstschlager M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutat. Res.* 2010; 705(2): 130–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003>
- Andreoli V., Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: An overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(1): e93. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010093>
- Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Filipenko M.L. Distribution of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in populations

- of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia. *Medical genetics*. 2019; 18(2): 24–34 <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34> (in Russian)
11. Laitinen J., Mäkelä M., Mikkola J., Huttu I. Firefighters' multiple exposure assessments in practice. *Toxicol. Lett.* 2012; 213(1): 129–33. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.06.005>
  12. Baxter C.S., Hoffman J.D., Knipp M.J., Reponen T., Haynes E.N. Exposure of firefighters to particulates and polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2014; 11(7): 85–91. <https://doi.org/10.1080/15459624.2014.890286>
  13. Engelsman M., Toms L.L., Banks A.P.W., Wang X., Mueller J.F. Biomonitoring in firefighters for volatile organic compounds, semivolatile organic compounds, persistent organic pollutants, and metals: A systematic review. *Environ. Res.* 2020; 188: e109562. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109562>
  14. Brinchmann B.C., Bugge M.D., Nordby K.-C., Alfonso J.H. Firefighting and melanoma, epidemiological and toxicological associations: a case report. *Occup. Med.* 2022; 72(2): 142–4. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab183>
  15. Denison M.S., Soshilov A.A., He G., DeGroot D.E., Zhao B. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol. Sci.* 2011; 124: 1–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr218>
  16. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. Genetic polymorphism of CYP1A1 and CYP2D6 in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018; 22(2): 205–211. <https://doi.org/10.18699/VJ18.348> (in Russian)
  17. Chernyak Y.I., Merinova A.P. CYP3A Polymorphism and Chronic Mercury Intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 168(4): 492–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04738-4>