



Ракитский В.Н., Илюшина Н.А., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Котнова А.П.,
Горенская О.В., Игнатьев С.Д.

Влияние полиморфизма гена *CAT* на чувствительность лимфоцитов человека к генотоксическому действию хлорорганического пестицида *in vitro*

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние десятилетия в токсикогенетических исследованиях особое внимание уделяют вопросам нестабильности генома при действии генотоксикантов с учётом биомаркеров чувствительности. Настоящее исследование посвящено изучению чувствительности лимфоцитов периферической крови доноров к хлорпирифосу *in vitro* и оценке вклада полиморфизма генов системы антиоксидантной защиты [*CAT* (*rs1001179*), *SOD2* (*rs4880*)] в ответ клеток человека на действие генотоксиканта. Вопрос о генотоксическом потенциале хлорпирифоса остаётся открытым, так как в разнообразных тестах выявлены как позитивные, так и негативные эффекты.

Материалы и методы. Оценка ДНК-повреждающего действия хлорпирифоса выполнена на лимфоцитах 52 доноров методом ДНК-кометного анализа в условиях метаболической активации (+S9) и без неё (–S9). Исследование цитотоксических эффектов хлорпирифоса на лимфоцитах человека проведено с помощью автоматического флуоресцентного клеточного анализатора ADAMII LS.

Результаты. Хлорпирифос оказывал выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты большинства доноров в отсутствие системы метаболической активации. При увеличении концентрации пестицида в среде и времени культивирования жизнеспособность лимфоцитов падала, росла доля клеток в позднем апоптозе и некрозе. Позитивные генотоксические эффекты выявлены на клетках 33 доноров (–S9). В присутствии смеси S9 слабые, но статистически значимые эффекты выявлены только для клеток двух доноров. Величины показателя «% ДНК в хвосте комет» после воздействия пестицида отличались для клеток разных доноров. В отсутствие метаболической активации обнаружено статистически значимое повышение уровня повреждённых ДНК в клетках лиц с генотипом AA (гомозигота по минорному аллелю) по гену каталазы *CAT* G262A (*rs1001179*) по сравнению с гомозиготой по доминантному аллелю GG.

Ограничение исследования. Изучение генотоксичности хлорпирифоса проведено в условиях *in vitro*.

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о цитотоксическом и генотоксическом действии хлорпирифоса. Установлено, что чувствительность к этому пестициду клеток разных доноров может в значительной степени отличаться. Показана ассоциация уровня повреждений ДНК при воздействии хлорпирифоса в условиях *in vitro* с полиморфизмом G262A гена каталазы. Результаты исследования также подтверждают возможность использования лимфоцитов периферической крови как модельной системы для оценки потенциального генетического риска для человека и изучения вклада полиморфизма генов в индивидуальную чувствительность к действию генотоксикантов.

Ключевые слова: генотоксическое действие; индивидуальная чувствительность; метод ДНК-комет; лимфоциты человека; полиморфизм генов; каталаза

Соблюдение этических стандартов. Исследование с участием добровольцев одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 29.09.2020 г.). Все доноры дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Ракитский В.Н., Илюшина Н.А., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Котнова А.П., Горенская О.В., Игнатьев С.Д. Влияние полиморфизма гена *CAT* на чувствительность лимфоцитов человека к генотоксическому действию хлорорганического пестицида *in vitro*. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(9): 999–1008. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-999-1008> <https://elibrary.ru/qemcrs>

Для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна, e-mail: ilyushina.na@fncg.ru

Участие авторов: Ракитский В.Н. — научное руководство; Илюшина Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, анализ результатов, написание текста; Егорова О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и данных литературы, анализ результатов, написание текста, Аверьянова Н.С., Котнова А.П., Горенская О.В. — сбор материала; Игнатьев С.Д. — обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании ООО «Биолайн» и лично Эдуарду Мингазову за возможность проведения исследования по оценке цитотоксических эффектов с помощью автоматического флуоресцентного клеточного анализатора ADAMII LS, Nano Entek, полученного по договору безвозмездной аренды.

Поступила: 21.06.2024 / Поступила после доработки: 14.08.2024 / Принята к печати: 23.09.2024 / Опубликовано: 16.10.2024

Valery N. Rakitskii, Natalia A. Ilyushina, Olga V. Egorova, Natalia S. Averianova, Alina P. Kotnova, Olga V. Gorenskaya, Semen D. Ignatyev

Effect of CAT gene polymorphism on sensitivity of human lymphocytes to genotoxic effect of organochlorine pesticide *in vitro*

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Over recent decades, toxicogenetic studies have focused on the issues of genome instability under the action of genotoxicants, taking into account biomarkers of sensitivity. The question about the genotoxic potential of chlorpyrifos remains open, since both positive and negative effects have been revealed in various tests.

The aim of the study is the investigation of sensitivity of donor peripheral blood lymphocytes to chlorpyrifos *in vitro* and evaluation of the contribution of polymorphism of antioxidant defense system genes (CAT (rs1001179), SOD2 (rs4880)) to the response of human cells to the action of genotoxicant.

Materials and methods. The DNA damaging effect of chlorpyrifos was assessed on lymphocytes from fifty two donors using DNA-comet assay with metabolic activation (+S9) and without it (–S9). The study of cytotoxic effects of chlorpyrifos on human lymphocytes was carried out using an automatic fluorescent cell analyzer ADAMII LS.

Results. Chlorpyrifos had a pronounced cytotoxic effect on lymphocytes in most donors in the absence of metabolic activation system. With increasing concentration of the pesticide in the medium and time of cultivation, the viability of lymphocytes decreased, and the proportion of cells in late apoptosis and necrosis increased. Positive genotoxic effects were found on the cells of 33 donors (–S9). In the presence of the S9, mild but statistically significant effects were detected only on cells from 2 donors. % DNA values in the comet tail after exposure to the pesticide varied for cells from different donors. In the absence of metabolic activation, a statistically significant increase in the level of DNA damage was found in cells of individuals with genotype AA (homozygote for the minor allele) for the CAT G262A catalase gene (rs1001179), compared with homozygote for the dominant GG allele.

Limitations. The genotoxicity of chlorpyrifos was studied *in vitro*.

Conclusion. The results of the study shown cytotoxic and genotoxic effects of chlorpyrifos. The sensitivity of lymphocytes from different donors to the pesticide was found to be significantly different. The association of the level of DNA damage under exposure of chlorpyrifos *in vitro* with the G262A polymorphism of the catalase gene was found. The research also confirms the possibility of using a model test-system with peripheral blood lymphocytes to assess the potential genetic risk for humans and to study the contribution of gene polymorphism to individual sensitivity to the action of genotoxicants.

Keywords: genotoxic effect; individual sensitivity; DNA-comet assay; human lymphocytes; gene polymorphism; catalase

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, (Protocol No. 1, September 29, 2020).

For citation: Rakitskii V.N., Ilyushina N.A., Egorova O.V., Averianova N.S., Kotnova A.P., Gorenskaya O.V., Ignatyev S.D. Effect of CAT gene polymorphism on the sensitivity of human lymphocytes to the genotoxic effect of organochlorine pesticide *in vitro*. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation*, Russian journal. 2024; 103(9): 999–1008. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-999-1008> <https://elibrary.ru/qemcrs> (In Russ.)

For correspondence: Natalia A. Ilyushina, e-mail: ilushina.na@fncg.ru

Contribution: Rakitskii V.N. — academic supervision; Ilyushina N.A. — concept and design of the study, processing of material, analysis of the results; writing the text; Egorova O.V. — concept and design of the study, collecting and processing of material, analysis of the results; writing the text; Averianova N.S., Kotnova A.P., Gorenskaya O.V. — the collection of material; Ignatyev S.D. — processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The authors thank to Bioline LLC and personally to Eduard Mingazov for the opportunity to conduct the study on the assessment of cytotoxic effects using the ADAMII LS, Nano Entek automated fluorescent cell analyzer obtained under a gratuitous lease agreement.

Received: June 21, 2024 / Revised: August 14, 2024 / Accepted: September 23, 2024 / Published: October 16, 2024

Введение

В настоящее время накоплено множество экспериментальных данных, свидетельствующих как о высокой чувствительности, так и о толерантности отдельных индивидуумов к чужеродным веществам. Индивидуальные реакции организма в ответ на действие внешнесредовых загрязнителей представляют особый интерес с точки зрения персонализированной медицины, профессионального отбора работников и формирования групп риска [1–3].

Реакция организма на внешние воздействия обусловлена не только общим состоянием здоровья человека, полом, возрастом, но и наследственной предрасположенностью. Изучение генетически обусловленной восприимчивости организма человека к неблагоприятному действию химических факторов окружающей и производственной среды является важной задачей гигиены и генетической токсикологии [4, 5].

В последние десятилетия в токсикогенетических исследованиях особое внимание уделяют нестабильности генома при действии генотоксикантов с учётом биомаркеров чувствительности на генетическом (гены предрасположенности, репарация ДНК), клеточном (контроль клеточного

цикла и апоптоза), организменном (стресс, окислительный статус) уровнях. Показано, что носители разных аллелей некоторых полиморфных генов проявляют разную степень восприимчивости к вредным факторам [5–10]. Например, выявлена ассоциация между наличием комбинации полиморфизмов генов *CYP2D6* (*CYP2D6*3* или *CYP2D6*4*) и *PON1* (Q192R или L55M) и уровнем первичных повреждений ДНК в лимфоцитах лиц, подвергшихся профессиональному воздействию фосфорорганических пестицидов [11]. Анализ взаимосвязи наличия полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с ДНК-повреждающими эффектами показал, что у сельскохозяйственных работников, подвергшихся воздействию пестицидов, уровень повреждений ДНК в лимфоцитах был значимо ассоциирован с наличием определённых аллелей полиморфного гена *GSTP1* [12].

Оценка способности лимфоцитов здоровых добровольцев к репарации ДНК в условиях *in vitro* на основании расчёта соотношения величин индуцированного УФ-облучением и спонтанного репаративного синтеза, определяемых по включению 3Н-тимидина, выявила шестикратные индивидуальные различия по этому показателю [13].

В ряде работ на лимфоцитах периферической крови человека показана возможность применения метода ДНК-комет для оценки индивидуальной радиочувствительности онкологических больных. Выявлено, что скорость репарации и остаточный уровень повреждений ДНК в лимфоцитах лиц, чувствительных к действию облучения, были выше по сравнению с этими показателями в клетках пациентов резистентной группы после экспозиции *in vitro* [14]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что лимфоциты периферической крови человека являются удобной моделью для оценки индивидуального отклика на генотоксическое действие.

Настоящее исследование посвящено изучению чувствительности лимфоцитов периферической крови доноров к хлорпирифосу *in vitro* и оценке вклада полиморфизма генов системы антиоксидантной защиты в ответ на действие генотоксиканта.

Хлорпирифос — контактный инсектицид широкого спектра действия, относящийся к классу стойких фосфорорганических пестицидов, давно применяемый во многих странах мира. Механизм действия хлорпирифоса основан на ингибировании активности ацетилхолинэстеразы. После публикации заключения EFSA в 2020 г., согласно которому хлорпирифос является репротоксикантом (класс 1B), нейротоксикантом и, возможно, обладает генотоксическими свойствами, сфера применения препаратов на основе хлорпирифоса была ограничена вплоть до полного запрета во многих странах. В Российской Федерации применение хлорпирифоса ограничено зерновыми и сахарной свёклой¹.

Вопрос о генотоксическом потенциале хлорпирифоса остаётся открытым, так как в разнообразных тестах выявлены как позитивные, так и негативные мутагенные эффекты [15].

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих ферменты системы антиоксидантной защиты, и уровня индуцированных генетических нарушений в лимфоцитах человека при действии хлорпирифоса *in vitro*.

Материалы и методы

Оценку способности хлорпирифоса повреждать ДНК в лимфоцитах периферической крови человека (52 донора) проводили с помощью ДНК-кометного анализа в щелочной версии в присутствии (+S9) и при отсутствии метаболической активации (−S9). Исследование одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 29.09.2020 г.). Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Были получены образцы крови 57 доноров. В исследование вошли 52 человека, не имеющие контакта с пестицидами при профессиональной деятельности.

Лимфоциты выделяли из периферической крови доноров с помощью стандартного метода седиментации в градиенте плотности фиколла с последующей инкубацией в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки, 1% глутамин, 2% пенициллина (стрептомицина) (НПК «ПанЭко»), в течение трёх часов при температуре плюс 37 °C и концентрации CO₂ 5%. Оценку общего количества клеток и их жизнеспособности в каждом эксперименте проводили с помощью счётчика клеток TC20 (BioRad, США) при окраске трипановым синим. Концентрация лимфоцитов в среде составляла 2–4 · 10⁶ клеток/мл. Хлорпирифос вносили в культуральную среду в концентрации 5; 10; 25; 50 и 100 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали варианты с растворителем (± S9) диметилсульфоксидом (ДМСО, 1%), в качестве позитивных контролей — метилметансульфонат (−S9, 1,4 мкг/мл) или циклофосамид

(+S9, 40 мкг/мл). Постмитохондриальную фракцию печени крыс получали способом, предлагаемым Царёвой А.А. и соавт. [16]. Содержание постмитохондриальной фракции в клеточной среде составляло 20%. По окончании инкубации клетки дважды отмывали фосфатным буфером (PBS) с 20мМ ЭДТА при температуре плюс 4 °C, затем центрифугировали в течение 12 мин при 400 g. Для каждой концентрации (± S9) готовили по четыре микропрепарата. Электрофорез проводили при начальной силе тока 300 мА, напряжении 17В (0,7 В/см) в течение 30 мин в щелочных условиях (pH 13,0).

Для окрашивания микропрепаратов использовали раствор SYBR Green I в ТЕ-буфере (pH 8,0). Уровень повреждённый ДНК по показателю «% ДНК в хвосте комет» оценивали микроскопически в режиме эпи-флуоресценции с помощью микроскопа Nikon EclipseNi-U и программного обеспечения Comet Assay IV (Perceptive Instruments Ltd., Великобритания). На каждом микропрепарате анализировали не менее 100 комет. Всего для 52 доноров было обработано свыше 290 000 индивидуальных значений «% ДНК в хвосте комет».

Исследование цитотоксических эффектов хлорпирифоса на лимфоцитах человека проводили с помощью автоматического флуоресцентного клеточного анализатора ADAMII LS (Nano Entek, Корея) и набора реагентов для определения апоптоза (Apoptosis Detection Kit) согласно протоколу производителя. После инкубации с хлорпирифосом клетки дважды отмывали холодным PBS, ресуспендировали в 100 мкл однократного связывающего буфера Annexin, вносили 5 мкл реагента Annexin. После перемешивания клетки инкубировали 15 мин в темноте с последующим центрифугированием (5 мин, 400 g), после удаления супернатанта вносили 500 мкл однократного связывающего буфера Annexin и 1,25 мкл DAPI. Учёт результатов на приборе осуществляли после 1 мин экспозиции клеток с реагентами.

Выделение ДНК из образцов соскобов буккального эпителия и постановку реакции амплификации с последующей детекцией проводили в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Использовали: набор для выделения ДНК из соскобов буккального эпителия, спинколонки (ООО «Диа-М») и наборы реагентов для определения полиморфизма G262A гена *CAT* (rs1001179) и C47T (p.Ala16Val) гена *SOD2* (rs4880). Оценку соответствия частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди — Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 .

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 22 software. Сравнение эффектов при действии разных концентраций хлорпирифоса с отрицательным контролем выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (*t*-критерий Даннетта), используя средние значения медиан показателя «% ДНК в хвосте комет». Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Наличие зависимости «концентрация — эффект» оценивали с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при $\alpha = 0,05$). Критериями положительного ответа считали наличие статистически значимого и зависимого от дозы увеличения показателя «% ДНК в хвосте комет» по сравнению с отрицательным контролем.

Для каждого донора и каждой концентрации хлорпирифоса рассчитывали индекс повреждения ДНК — отношение среднего значения медиан «% ДНК в хвосте комет» к этому показателю в сопутствующем отрицательном контроле².

Сравнение чувствительности клеток разных доноров проводили с помощью построения аппроксимированных линий тренда для кривых зависимости индекса повреждённый ДНК от концентрации пестицида и последующим определением значений угловых коэффициентов (*k*).

Влияние генотипа G262A по гену *CAT* на уровень повреждений ДНК в лимфоцитах периферической крови проводили с использованием непараметрического критерия парных сравнений Манна — Уитни.

¹ Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов по состоянию на 8 августа 2024 г. <https://mcx.gov.ru/ministry/departments/departament-rastenievodstva-mekhanizatsii-khimizatsii-i-zashchity-rasteniy/industry-information/info-gosudarstvennaya-usluga-pogosudarstvennoy-registratsii-pestitsidov-i-agrokhimikatov/>

² МР 4.2.0014—10. Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*.

Результаты

В каждом эксперименте оценивали жизнеспособность клеток, используя окрашивание трипановым синим. Сопоставление доли живых клеток после экспозиции хлорпирифосом в течение трёх часов в максимальной концентрации 100 мкг/мл по отношению к этому же показателю для сопутствующего отрицательного контроля показало, что в отсутствие метаболической активации данный пестицид оказывал выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты большинства доноров. Доля погибших клеток составляла от 15 до 95% в зависимости от донора. В присутствии системы метаболической активации признаки токсичности, выражающиеся в гибели более 50% лимфоцитов, наблюдали только для клеток восьми участников исследования. При концентрации хлорпирифоса 50 мкг/мл гибель клеток, культивируемых в присутствии S9, не превышала 50%, а в отсутствие метаболической активации гибели не наблюдали (данные не приведены).

Исследование цитотоксических эффектов, индуцированных хлорпирифосом, с помощью флуоресцентного окрашивания (DAPI, пропидия йодид) и связывания с Annexin V показало, что при увеличении концентрации пестицида в среде жизнеспособность лимфоцитов уменьшалась, а доля клеток на стадии позднего апоптоза и некроза увеличивалась. Изучение динамики развития цитотоксических эффектов хлорпирифоса при культивировании клеток в течение 30; 60 и 180 мин показало, что с увеличением времени экспози-

ции также росла доля некротических клеток и клеток в позднем и раннем апоптозе. Наиболее выраженные эффекты наблюдали после культивирования лимфоцитов в присутствии 100 мкг/мл хлорпирифоса, что сопровождалось катастрофической гибелью иммунокомпетентных клеток (рис. 1, см. на вклейке).

Согласно нормативным документам, генотоксичность можно оценивать на популяции клеток при максимальной цитотоксичности объекта испытаний на уровне $50 \pm 5\%$. Поэтому данные об уровне повреждений ДНК в клетках при концентрации хлорпирифоса 100 мкг/мл не учитывали в дальнейшем анализе генотоксичности³.

Оценка чувствительности лимфоцитов периферической крови 52 доноров *in vitro* к хлорпирифосу показала, что указанный пестицид может индуцировать повреждения ДНК в соматических клетках человека. Генотоксические эффекты выявлены на клетках 33 доноров при культивировании в отсутствие S9. В большинстве случаев статистически значимое повышение показателя «% ДНК в хвосте комет» наблюдали после инкубации с хлорпирифосом в концентрации 50 мкг/мл. В лимфоцитах трёх доноров достоверное увеличение уровней ДНК-повреждений отмечено начиная с концентраций хлорпирифоса 10–25 мкг/мл. В присутствии смеси S9 слабые, но статистически значимые эффекты выявлены только для клеток двух доноров (см. таблицу).

³ ГОСТ 32635–2020. Микроядерный тест на клетках млекопитающих *in vitro*.

Средние значения медиан «% ДНК в хвосте комет» для лимфоцитов периферической крови доноров при действии хлорпирифоса *in vitro*
Mean of medians of «%DNA in the comet tail» for human peripheral blood lymphocytes exposed *in vitro* to chlorpyrifos

Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	1. Донор / Donor 1				2. Донор / Donor 2				3. Донор / Donor 3				4. Донор / Donor 4			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.33	0.15	1.71	1.10	0.97	1.78	0.42	0.56	2.04	2.29	3.97	4.10	2.25	2.37	2.89	2.49
5	0.31	0.14	0.73	0.54	0.45	0.67	3.52	3.28	3.31	3.62	3.65	2.99	6.15*	2.19	10.27*	9.39
10	0.47	0.39	0.52	0.37	0.28	0.16	4.63	2.55	2.45	2.35	4.16	3.98	0.83	1.07	2.54	2.60
25	0.19	0.03	0.73	0.81	0.24	0.15	2.92	1.98	4.16	4.58	5.69	6.05	1.14	0.95	3.67	1.85
50	3.34*	1.50	0.34	0.08	8.88*	6.72	3.21	2.29	3.38	2.57	2.46	1.36	3.27	3.20	1.76	2.86
100	11.17*	0.78	0.95	0.68	37.24*	16.80	3.79*	3.47	90.04*	4.17	4.62	3.42	76.07*	26.08	3.68	3.02
Рo Спирмена Spearman's rho	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	0.05	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–
k	0.175	–	–0.010	–	0.166	–	0.048	–	0.011	–	–0.005	–	–0.004	–	–0.026	–

Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	5. Донор / Donor 5				6. Донор / Donor 6				7. Донор / Donor 7				8. Донор / Donor 8			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	1.66	0.92	1.28	0.69	0.37	0.33	2.35	1.59	0.73	0.46	3.35	2.00	0.61	0.39	1.46	1.19
5	5.14	6.55	1.29	0.43	0.27	0.11	1.20	0.90	0.92	0.47	8.01	5.45	0.34	0.33	0.71	0.90
10	0.97	0.88	0.91	0.20	0.37	0.13	0.81	0.54	0.68	0.42	6.49	1.12	1.12	1.18	0.80	0.34
25	0.45	0.22	0.70	0.46	0.79	0.47	1.30	0.73	0.51	0.23	7.28	4.67	0.71	0.62	1.63	1.64
50	13.55*	5.93	1.16	0.73	11.74*	8.23	1.07	0.99	58.18*	18.99	3.36	2.25	1.74*	0.70	0.34	0.08
100	67.40*	12.55	4.00	2.81	34.82*	11.17	2.13	0.60	31.22*	11.05	5.69	2.42	15.46*	5.26	0.53	0.28
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.015	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–
k	0.123	–	–0.002	–	0.602	–	–0.006	–	1.55	–	–0.011	–	0.037	–	0.008	–

Продолжение Таблицы на стр. 1003. / Continuation of the Table on page 1003.

Продолжение Таблицы. Начало на стр. 1002. / Continuation of the Table. The beginning is on page 1002.

Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	9. Донор / Donor 9				10. Донор / Donor 10				11. Донор / Donor 12				12. Донор / Donor 13			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	1.23	1.74	0.61	0.38	0.35	0.33	1.44	1.97	0.33	0.20	0.56	0.25	0.66	0.28	0.34	0.13
5	1.68	0.94	1.15	1.03	3.42	4.28	3.56	4.68	0.62	0.42	1.55	0.63	0.62	0.34	0.26	0.06
10	1.07	0.65	2.01	1.87	5.72	6.47	2.29	2.57	1.08	0.87	0.67	0.19	1.28	0.90	0.24	0.16
25	0.67	0.36	0.34	0.19	0.31	0.40	1.03	0.51	25.39*	2.89	1.12	0.69	7.31	6.32	1.10	0.49
50	8.48*	7.59	0.45	0.27	3.29	2.05	2.66	2.69	14.26*	6.91	2.97*	0.56	30.10*	6.73	3.05*	0.90
100	17.94*	7.91	2.34*	1.52	90.86*	2.01	2.55	1.73	11.43*	2.65	1.81*	0.79	36.81*	14.14	0.86	0.43
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.014	–	$p > 0.05$	–	0.037	–	$p > 0.05$	–	0.005	–	$p > 0.05$	–
k	0.111	–	–0.025	–	0.019	–	0.0008	–	1.14	–	0.074	–	0.908	–	0.171	–
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	13. Донор / Donor 14				14. Донор / Donor 15				15. Донор / Donor 16				16. Донор / Donor 17			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.94	0.74	1.54	1.29	0.32	0.45	0.18	0.16	0.87	1.17	0.08	0.04	0.21	0.19	0.48	0.44
5	0.66	0.30	0.83	0.73	0.12	0.05	0.74	0.45	0.21	0.08	0.92	1.07	0.25	0.16	0.46	0.41
10	2.66	1.48	0.97	0.26	0.24	0.13	0.23	0.20	0.97	1.39	0.22	0.17	0.90	0.74	1.20	1.49
25	0.99	0.62	0.84	0.38	0.29	0.21	0.38	0.19	0.20	0.17	0.80	1.14	0.92	1.05	1.18	0.68
50	2.01	1.48	0.49	0.35	1.24*	1.05	0.46	0.26	1.47	1.02	0.52	0.25	0.66	0.50	3.83*	3.97
100	26.82*	7.98	1.38	0.84	54.83*	18.46	0.26	0.16	27.52*	16.64	1.82*	1.01	28.59*	23.42	3.10*	2.39
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.014	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	0.042	–
k	0.016	–	–0.010	–	0.062	–	0.009	–	0.016	–	0.052	–	0.039	–	0.138	–
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	17. Донор / Donor 18				18. Донор / Donor 19				19. Донор / Donor 20				20. Донор / Donor 21			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	1.50	1.13	0.75	0.74	1.96	1.43	1.58	1.67	2.84	3.32	3.67	3.29	2.39	2.20	3.87	2.88
5	0.29	0.17	1.05	1.13	0.77	0.79	0.76	0.26	0.56	0.47	0.46	0.22	0.68	0.77	3.00	2.84
10	0.12	0.06	0.49	0.20	0.66	0.37	0.59	0.19	0.41	0.47	0.55	0.39	2.27	0.76	1.17	1.10
25	0.66	0.82	1.37	1.45	43.63*	21.21	1.52	0.88	1.27	0.64	0.48	0.17	1.05	0.65	0.79	0.48
50	20.59*	13.35	0.52	0.18	26.47*	24.47	1.64	0.38	1.68	1.24	1.07	0.92	4.34	1.26	0.48	0.38
100	46.20*	25.75	1.84	0.97	70.01*	26.68	4.32	2.09	20.68*	7.81	1.53	0.81	59.22*	40.42	0.93	0.85
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.007	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–	0.019	–	$p > 0.05$	–
k	0.258	–	–0.004	–	0.345	–	0.008	–	0.0002	–	–0.006	–	0.020	–	–0.015	–
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	21. Донор / Donor 22				22. Донор / Donor 23				23. Донор / Donor 24				24. Донор / Donor 25			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	1.33	1.44	0.40	0.23	0.13	0.06	0.32	0.23	0.83	0.77	0.48	0.54	0.51	0.99	1.67	1.32
5	0.20	0.13	1.14	1.02	0.09	0.02	0.60	0.42	0.57	0.27	0.38	0.22	0.44	0.28	1.17	0.74
10	1.42	1.33	0.71	0.88	0.32	0.16	1.25	1.04	0.48	0.52	0.21	0.07	0.63	0.31	2.61	2.14
25	0.30	0.19	0.68	0.60	1.29	0.76	1.38	0.46	0.41	0.16	0.33	0.06	3.36	3.12	3.07	1.67
50	4.48*	1.15	0.19	0.24	31.54*	18.72	3.18*	1.93	58.34*	25.64	0.19	0.11	11.93*	6.97	2.62	1.63
100	76.88*	6.90	0.44	0.24	81.74*	4.43	1.99*	0.77	60.35*	5.43	1.20	0.52	25.40*	3.30	4.29	2.59
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.005	–	0.005	–	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.005	–	0.019	–
k	0.050	–	–0.025	–	4.66	–	0.168	–	1.36	–	–0.008	–	0.464	–	0.014	–

Продолжение Таблицы на стр. 1004. / Continuation of the Table on page 1004.

Продолжение Таблицы. Начало на стр. 1002. / Continuation of the Table. The beginning is on page 1002.

Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	25. Донор / Donor 26				26. Донор / Donor 27				27. Донор / Donor 28				28. Донор / Donor 29			
	-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.16	0.11	0.63	0.34	0.22	0.15	0.58	0.29	0.12	0.05	0.31	0.17	0.34	0.42	0.62	0.54
5	0.36	0.53	0.37	0.15	0.30	0.17	0.43	0.37	0.05	0.01	0.14	0.02	0.37	0.31	0.73	0.52
10	0.27	0.21	0.69	0.17	1.39	2.00	0.26	0.30	0.09	0.05	0.23	0.14	0.17	0.07	0.61	0.19
25	0.33	0.43	0.72	0.35	0.25	0.17	0.55	0.59	0.15	0.09	0.22	0.15	0.31	0.21	0.41	0.13
50	0.40	0.31	0.35	0.25	1.85*	0.84	0.65	0.56	1.12*	0.74	0.16	0.13	15.16*	8.76	1.10	0.32
100	38.78*	26.90	0.80	0.29	11.09*	4.01	0.73	0.46	42.81*	24.37	0.28	0.05	71.20*	9.55	1.40	1.24
Рo Спирмена Spearman's rho	0.042	—	$p > 0.05$	—	0.042	—	$p > 0.05$	—	0.042	—	$p > 0.05$	—	0.019	—	$p > 0.05$	—
k	-0.038	—	-0.005	—	0.119	—	0.007	—	0.174	—	-0.005	—	0.859	—	0.0124	—
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	29. Донор / Donor 30				30. Донор / Donor 31				31. Донор / Donor 32				32. Донор / Donor 33			
	-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.65	0.62	1.33	0.74	1.55	1.60	2.18	1.88	0.13	0.07	0.25	0.10	0.44	0.17	1.18	1.30
5	1.41	1.29	0.66	0.49	1.98	1.71	0.32	0.24	0.09	0.03	0.14	0.04	0.93	0.60	0.61	0.26
10	2.49	3.91	0.78	0.85	0.53	0.36	1.35	0.58	0.26	0.27	0.31	0.10	0.39	0.24	0.49	0.23
25	0.38	0.21	0.62	0.23	2.88	2.13	1.63	1.25	0.26	0.27	0.28	0.09	0.55	0.33	1.00	0.53
50	1.31	0.44	1.45	1.13	3.74	1.36	0.52	0.34	0.60*	0.39	0.25	0.07	1.75*	1.10	0.65	0.24
100	76.54*	14.52	1.82	1.20	82.68*	1.93	35.98*	21.29	84.11*	8.18	0.39	0.08	7.14*	4.05	1.94	1.73
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	—	$p > 0.05$	—	0.042	—	$p > 0.05$	—	0.008	—	$p > 0.05$	—	$p > 0.05$	—	$p > 0.05$	—
k	-0.005	—	0.006	—	0.032	—	-0.007	—	0.074	—	0.003	—	0.052	—	-0.003	—
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	33. Донор / Donor 34				34. Донор / Donor 35				35. Донор / Donor 36				36. Донор / Donor 38			
	-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.13	0.07	0.69	0.73	0.17	0.07	2.55	2.57	0.69	0.32	4.03	1.82	0.75	0.58	4.28	1.35
5	0.49	0.41	1.02	0.61	0.07	0.04	1.76	0.71	1.24	0.81	4.37	0.72	0.29	0.17	6.33	3.93
10	0.45	0.30	0.47	0.23	0.19	0.05	1.72	0.68	0.53	0.16	6.33	1.37	4.99*	1.42	5.86	3.69
25	0.20	0.10	0.88	0.83	0.29	0.20	4.40	1.40	0.49	0.40	1.27	0.35	3.57*	1.71	7.21	2.40
50	0.86*	0.50	0.84	0.52	44.92*	42.99	1.26	0.70	11.77*	7.20	2.51	1.38	5.44*	1.07	4.79	3.31
100	74.33*	23.99	5.98*	2.16	58.00*	35.35	13.84*	5.62	77.96*	7.25	13.21*	9.39	56.88*	13.67	3.58	3.25
Рo Спирмена Spearman's rho	0.019	—	$p > 0.05$	—	0.005	—	$p > 0.05$	—	0.019	—	$p > 0.05$	—	0.019	—	$p > 0.05$	—
k	0.081	—	0.003	—	5.141	—	-0.003	—	0.311	—	-0.014	—	0.116	—	-0.0003	—
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	37. Донор / Donor 39				38. Донор / Donor 40				39. Донор / Donor 41				40. Донор / Donor 42			
	-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9		-S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	1.19	0.56	1.30	0.60	0.38	0.32	1.07	0.64	0.32	0.18	0.83	0.48	0.24	0.24	1.56	1.24
5	0.81	0.77	1.11	0.43	0.29	0.12	0.23	0.11	0.26	0.11	0.41	0.19	0.11	0.03	0.49	0.33
10	0.45	0.16	0.57	0.22	0.39	0.32	0.61	0.32	0.18	0.10	0.77	0.43	0.22	0.20	0.06	0.03
25	0.38	0.26	0.80	0.58	0.26	0.14	0.56	0.45	0.28	0.20	0.29	0.13	0.32	0.40	0.19	0.11
50	10.81*	7.10	0.93	0.68	1.38*	1.01	0.76	0.39	1.34*	0.61	0.11	0.06	15.61*	5.96	0.45	0.35
100	41.55*	6.65	4.65*	2.30	2.66*	0.93	0.64	0.36	17.42*	7.49	0.32	0.18	55.23*	43.97	0.51	0.30
Рo Спирмена Spearman's rho	0.042	—	$p > 0.05$	—	$p > 0.05$	—	$p > 0.05$	—	0.042	—	$p > 0.05$	—	0.042	—	$p > 0.05$	—
k	0.161	—	-0.003	—	0.052	—	0.0007	—	0.066	—	-0.020	—	1.24	—	-0.008	—

Окончание Таблицы на стр. 1005. / The end of the Table on page 1005.

Окончание Таблицы. Начало на стр. 1002. / The end of the Table. The beginning is on page 1002.

Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	41. Донор / Donor 43				42. Донор / Donor 44				43. Донор / Donor 45				44. Донор / Donor 46			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.26	0.14	0.35	0.16	0.29	0.18	2.46	0.75	0.41	0.43	1.40	0.62	0.45	0.45	1.03	0.36
5	0.40	0.21	0.20	0.11	0.21	0.17	1.62	0.41	0.61	0.27	1.19	0.43	0.28	0.13	0.26	0.26
10	0.30	0.28	0.38	0.10	0.28	0.11	2.02	0.73	0.48	0.28	1.48	0.43	0.22	0.13	0.32	0.16
25	0.17	0.07	0.38	0.24	0.24	0.06	0.64	0.63	0.45	0.12	0.85	0.52	0.23	0.03	0.88	0.69
50	4.25*	4.53	0.19	0.07	14.84*	11.21	0.57	0.36	4.38*	3.32	1.97	0.82	12.05*	12.35	2.62	2.69
100	9.32*	5.66	0.15	0.06	29.24*	14.25	0.37	0.20	20.04*	7.82	1.23	0.44	6.79*	2.38	0.16	0.07
Р _о Спирмена Spearman's rho	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–
k	0.290	–	–0.006	–	0.977	–	–0.015	–	0.188	–	–0.007	–	0.506	–	0.039	–
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	45. Донор / Donor 47				46. Донор / Donor 48				47. Донор / Donor 49				48. Донор / Donor 50			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.20	0.16	0.63	0.44	0.73	0.54	4.50	1.25	0.52	0.23	1.20	0.53	0.19	0.12	1.54	0.87
5	0.12	0.04	1.98	0.58	0.75	0.13	2.45	0.55	1.13	0.71	2.33	0.55	0.49	0.29	1.20	0.35
10	1.11	1.15	0.50	0.16	0.64	0.39	3.65	1.35	1.00	0.51	1.30	0.53	0.58	0.23	1.76	1.13
25	0.26	0.18	0.62	0.11	1.17	1.44	3.11	1.61	1.04	0.48	1.37	0.81	0.28	0.07	1.22	0.33
50	1.81*	1.50	0.65	0.27	58.03*	30.78	4.42	2.33	11.46*	3.87	2.29	1.16	32.20*	35.02	1.08	0.25
100	6.73*	1.69	0.32	0.11	89.33*	3.49	1.09	0.33	68.16*	7.70	2.27	0.95	49.62*	25.61	0.42	0.13
Р _о Спирмена Spearman's rho	0.019	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–	0.042	–	$p > 0.05$	–
k	0.140	–	–0.016	–	1.55	–	0.003	–	0.400	–	0.011	–	3.273	–	–0.006	–
Хлорпирифос, мкг/мл Chlorpyrifos, µg/mL	49. Донор / Donor 53				50. Донор / Donor 54				51. Донор / Donor 55				52. Донор / Donor 57			
	–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9		–S9		+S9	
	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ	µ	σ
0	0.67	0.78	2.42	1.76	0.37	0.16	2.77	1.53	0.79	0.62	0.87	0.60	0.24	0.16	0.71	0.46
5	2.02	2.52	3.49	3.05	0.91	1.06	2.09	1.06	0.39	0.33	0.47	0.20	0.53	0.33	0.49*	0.34
10	0.61	0.60	1.61	0.87	0.81	0.95	1.19	0.55	0.16	0.05	0.34	0.17	0.29	0.19	1.92*	0.53
25	0.29	0.12	2.43	2.61	0.64	0.62	1.13	0.94	0.25	0.06	0.35	0.18	0.29	0.14	1.42	0.58
50	5.93*	2.24	3.69	1.69	1.22	0.67	2.19	1.07	7.34*	8.14	0.19	0.08	2.87*	0.89	1.20	0.51
100	20.20*	14.17	0.92	0.45	51.36	37.49	2.48	2.74	36.15*	2.68	0.55	0.12	40.14*	6.88	0.90	1.04
Р _о Спирмена Spearman's rho	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$		$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–	$p > 0.05$	–
k	0.137	–	0.009	–	0.031	–	–0.002		0.167	–	–0.011	–	0.202	–	0.0112	–

Примечание. µ – среднее значение медиан «% ДНК в хвосте комет»; σ – стандартное отклонение.

Note: µ – mean of medians of «% DNA in the comet tail»; σ – standard deviation.

Оценка динамики индукции повреждений ДНК, вызванных экспозицией с хлорпирифосом в течение трёх часов, показала, что достоверное увеличение показателя «% ДНК в хвосте комет» происходит спустя 60 мин инкубации при концентрации пестицида 100 мкг/мл и 180 мин при концентрации пестицида 50 мкг/мл (рис. 2, см. на вклейке).

Значения показателя «% ДНК в хвосте комет», отражающего уровень разрывов и щелочелабильных сайтов в ДНК, различались для клеток разных доноров после воздействия пестицида. Кратность превышения уровня ДНК-повреждений при концентрации хлорпирифоса 50 мкг/мл относительно сопутствующего отрицательного контроля в отсутствие S9 варьировала в диапазоне 1,5–237 раз, в условиях метаболической активации кратность не превышала 9.

Для оценки индивидуальной чувствительности клеток разных доноров к генотоксическому действию хлорпирифоса рассчитывали значения угловых коэффициентов (k), полученных для линий тренда кривых зависимости индекса повреждения ДНК от концентрации пестицида (рис. 3, см. на вклейке, см. таблицу).

В отсутствие S9 максимальные величины k отмечены при использовании клеток доноров 23; 50; 35; 7; 48 и 24 ($k > 1,36$), минимальные – при использовании клеток участников исследования 4; 20 и 26. В условиях метаболической активации рассчитанные значения k были значительно ниже (максимально 0,14, донор 17).

С учётом данных о механизме действия хлорпирифоса оценивали вклад полиморфизма генов антиоксидантной защиты *SOD2* и *CAT* в ответ клеток человека на воздействие этого пестицида *in vitro*.

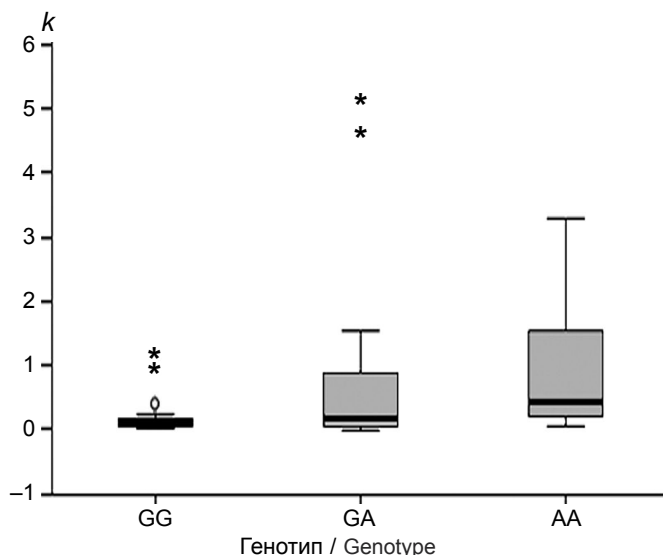


Рис. 4. Влияние полиморфизма гена *CAT* (G262A) на уровень повреждений ДНК в лимфоцитах периферической крови; k – угловой коэффициент линий тренда кривых зависимости индекса повреждения ДНК от концентрации пестицида.

Fig. 4. Effect of the *CAT* (G262A) polymorphism on the DNA damage level in peripheral blood lymphocytes; k – trend line slope for the curves of the dependence of the DNA damage index on the concentration of the pesticide.

Распределение частоты генотипов полиморфных вариантов генов, включённых в исследование, соответствовало распределению Харди – Вайнберга.

Не выявлено ассоциации между полиморфизмом гена *SOD2* (rs4880) и чувствительностью лимфоцитов периферической крови доноров к генотоксическому действию хлорпирифоса.

В отсутствие метаболической активации обнаружено статистически значимое повышение уровня повреждений ДНК в клетках лиц с генотипом *AA* (гомозигота по минорному аллелю) по гену каталазы *CAT* G262A (rs1001179) по сравнению с гомозиготой по доминантному аллелю *GG* ($p = 0,014$) (рис. 4).

Обсуждение

Лимфоциты периферической крови могут быть удобной и информативной моделью для изучения чувствительности организма к воздействию факторов среды. С одной стороны, это обусловлено доступностью клеток с использованием малоинвазивного способа получения. С другой стороны, клетки крови взаимодействуют со всеми органами и тканями в организме человека. В исследованиях показано, что лимфоидные клетки участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки соматических клеток в организме, причём способность к регуляции таких процессов присуща даже суммарной РНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови [17]. Следовательно, в лимфоцитах должны экспрессироваться гены, транскрипты и, возможно, белковые продукты, которые необходимы как для нормальной жизнедеятельности клеток других тканей, так и для восстановительных процессов при различных патологиях.

Действительно, при сравнении транскриптома клеток периферической крови с генами, экспрессируемыми в различных тканях человека, было установлено, что экспрессия более 80% генов в лимфоцитах совпадала с экспрессией таких генов в любой другой ткани, причём изменения в уровнях генных транскриптов отражали изменения в макро- и микросреде [18].

В мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ювенильным артритом выявлены специфические для данной патологии профили экспрессии, что позволило авторам предположить, что экспрессия генов в этих клетках может быть репрезентативной и для костной ткани [19].

Таким образом, изучение вклада генов в чувствительность к действию генотоксикантов на лимфоцитах может быть адекватной моделью для оценки индивидуальной чувствительности к факторам, способным повреждать генетические структуры в клетках человека.

Хлорорганический пестицид хлорпирифос, как показано в ряде работ, вызывает нейротоксические и репротоксические эффекты, а также оказывает цитотоксическое действие [20].

Данные, полученные в настоящем исследовании на лимфоцитах периферической крови человека, также свидетельствуют о высокой цитотоксичности хлорпирифоса. Изучение токсических эффектов хлорпирифоса с помощью флуоресцентного окрашивания и связывания с Annexin V показало, что с увеличением концентрации хлорпирифоса и времени инкубации растёт доля клеток, в которых усиливаются процессы апоптоза и развивается некроз. Высокая цитотоксичность хлорпирифоса, наблюдаемая при концентрации пестицида 100 мг/мл, послужила основанием для исключения из анализа генотоксических эффектов данных об уровне разрывов ДНК при этой концентрации.

Показано, что хлорпирифос вызывает образование разрывов и лабильных к щелочам сайтов в лимфоцитах человека. Поскольку наиболее выраженные эффекты обнаружены в отсутствие метаболической активации, можно полагать, что данный пестицид способен повреждать ДНК по механизму прямого действия. В то же время следует отметить, что хлорпирифос обладает высоким цитотоксическим потенциалом, поэтому уровень повреждений ДНК в клетках опосредован не только генотоксическими, но и цитотоксическими эффектами, особенно при высоких концентрациях пестицида.

Полученные нами на лимфоцитах человека *in vitro* результаты, свидетельствующие о ДНК-повреждающем действии хлорпирифоса, согласуются с литературными данными. В ряде исследований приведены доказательства генотоксичности и мутагенности хлорпирифоса. Как острое, так и хроническое воздействие хлорпирифоса вызвало повреждения ДНК в тканях крыс (печень, головной мозг, почки и селезёнка), в клетках *S2 Drosophila melanogaster* (в дозе 15 мкг), в лимфоцитах человека (при концентрации 10 мкМ). Разрывы и гипометилирование ДНК зарегистрировано в лимфоцитах мышей. Статистически значимое зависимое от дозы повреждение ДНК выявлено в тканях жабр, ног и тела морских двусторчатых моллюсков. Генотоксичность хлорпирифоса подтверждена при анализе соматической рекомбинации и сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций у дрозофил. Высокий уровень хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов выявлен, соответственно, в культуре клеток селезёнки мышей и лимфоцитах человека. Хлорпирифос индуцировал образование микроядер в эритроцитах жаб, пресноводных рыб и мышей, а также в клетках растений (фасоли, ячменя и др.) [21].

Клетки разных доноров, принимавших участие в исследовании, проявляли неодинаковую чувствительность к генотоксическому действию хлорпирифоса. Сопоставление значений угловых коэффициентов, полученных для кривых зависимости индекса повреждения ДНК от концентрации пестицида, показало, что разница между максимальным и минимальным значением k могла достигать нескольких десятков раз. Таким образом, показано, что индивидуальные различия в восприимчивости к генотоксикантам могут быть выявлены на клеточном уровне в условиях *in vitro*.

Согласно литературным данным, хлорпирифос увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), препятствуя обратному транспорту электронов компонентов дыхательной цепи [22] и изменяя активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD),

глутатионпероксидаза (GPx) и каталаза (CAT), что приводит к окислительному стрессу и перекисному окислению липидов [23]. Поэтому можно полагать, что цитотоксические и генотоксические эффекты этого пестицида опосредованы его способностью индуцировать окислительный стресс. В связи с этим в настоящей работе был изучен вклад полиморфизма генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты, в чувствительность к генотоксическому действию хлорпирифоса. Обнаружена ассоциация уровня поврежденных ДНК в лимфоцитах с полиморфизмом G262A гена каталазы (CAT). У лиц с пониженной активностью каталазы (генотип AA) обнаружены более высокие уровни повреждений ДНК лимфоцитов в системе *in vitro*, что может быть обусловлено накоплением пероксида водорода в клетках.

Каталаза является одним из ключевых ферментов антиоксидантной системы организма. Она катализирует разложение перекиси водорода и способна окислять низкомолекулярные спирты и нитриты. Наибольшая активность этого фермента отмечена в печени, эритроцитах, почках и жировой ткани [24]. Экспрессия гена выявлена и в лимфоцитах периферической крови [25]. Полиморфизм C262T в промоторной области гена каталазы приводит к снижению экспрессии гена [26]. Распространенность минорного аллеля T полиморфизма C262T гена CAT в разных популяциях мира

варьирует от 3,4 до 23,9% [27]. Показана ассоциация полиморфизма C262T гена CAT с развитием ишемической болезни сердца [28] и предрасположенностью к гипертонии [29].

Таким образом, цитотоксичность и генотоксичность хлорпирифоса может быть обусловлена его способностью индуцировать окислительный стресс.

Исследование ограничено оценкой воздействия хлорпирифоса только в условиях *in vitro*.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о цитотоксическом и генотоксическом действии хлорпирифоса. Установлено, что чувствительность к этому пестициду клеток разных доноров может в значительной степени отличаться. Показана ассоциация уровня повреждений ДНК при воздействии хлорпирифоса в условиях *in vitro* с полиморфизмом G262A гена каталазы.

Результаты исследования подтверждают возможность использования модельной системы на лимфоцитах периферической крови при оценке потенциального генетического риска для человека и изучении вклада полиморфизма генов в индивидуальную чувствительность к действию генотоксикантов.

Литература

(п.п. 8–12, 14, 15, 18–23, 25, 26, 29 см. References)

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клиническая генетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
2. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. *Наследственность человека и мутагены внешней среды*. М.: Медицина; 1989.
3. Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А. Персонализированная токсикология. Феноменология. Актуальность. Перспективы развития. *Медицинский академический журнал*. 2020; 20(3): 61–73. <https://doi.org/10.17816/MAJ34959> <https://elibrary.ru/huduyz>
4. Граник В.Г. *Метаболизм экзогенных соединений*. М.: Вузовская книга; 2006.
5. Абилов С.К., Глазер В.М. *Мутагенез с основами генотоксикологии*. СПб.: Нестор-История; 2015.
6. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Алексеев В.Б., Щербина С.Г. *Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида)*. Пермь: Книжный формат; 2013. <https://elibrary.ru/wvlnox>
7. Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А. *Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм*. СПб.; 2017. <https://elibrary.ru/zdctcr>
13. Москалева Е.Ю., Илюшина Н.А., Захаров В.Н., Федоров А.Н., Караулов А.В., Порошенко Г.Г. Способность лимфоцитов периферической крови здоровых доноров к репарации ДНК. *Терапевтический архив*. 1985; 57(7): 116–8. <https://elibrary.ru/scrlpj>
16. Царёва А.А., Игнатъев С.Д., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Котнова А.П., Илюшина Н.А. Влияние пестицида из класса фталимидов на лимфоциты периферической крови человека *in vitro*: индукция повреждений ДНК. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(6): 376–84. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-6-376-384> <https://elibrary.ru/orykxh>
17. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. *О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах*. М.: Группа МДВ; 2016. <https://elibrary.ru/wetwgv>
24. Аладьева Т.Л., Зиматкин С.М. Каталаза клетки: строение, биогенез, многообразие, функции. *Экспериментальная биология и биотехнология*. 2022; (1): 12–22. <https://doi.org/10.33581/2957-5060-2022-1-12-22> <https://elibrary.ru/bzugrr>
27. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(12): 83–8. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i12.865> <https://elibrary.ru/rtaayt>
28. Майкопова Е.В., Алимова Ф.К., Подольская А.А., Кравцова О.А. Ассоциация полиморфных вариантов генов супероксиддисмутаза с риском развития ишемической болезни сердца. В кн.: *VI Международная научно-практическая конференция «Спецпроект: анализ научных исследований»*. Том 4 Днепропетровск; 2011: 6–9. <https://elibrary.ru/ynxlfd>

References

1. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. *Clinical Genetics [Klinicheskaya genetika]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (in Russian)
2. Bochkov N.P., Chebotarev A.N. *Human Heredity and Environmental Mutagens [Nasledstvennost' cheloveka i mutageny vneshnei sredy]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
3. Rembovskii V.R., Mogilenkova L.A. Personalized toxicology: phenomenology, relevance, development prospects. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2020; 20(3): 61–73. <https://doi.org/10.17816/MAJ34959> <https://elibrary.ru/huduyz> (in Russian)
4. Granik V.G. *Metabolism of Exogenous Compounds [Metabolizm ekzogennykh soedinenii]*. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2006. (in Russian)
5. Abilev S.K., Glazer V.M. *Mutagenesis with the Basics of Genotoxicology [Mutagenez s osnovami genotoksikologii]*. St. Petersburg: Nestor-Istoriya; 2015. (in Russian)
6. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Alekseev V.B., Shcherbina S.G. *Cytogenetic Markers and Hygienic Criteria for Assessment of Chromosomal Disorders in the Population and Workers under Conditions of Exposure to Chemical Factors with Mutagenic Activity (by the Example of Metals, Aromatic Hydrocarbons, Formaldehyde) [Tsitogeneticheskie markery i higienicheskie kriterii otsenki khromosomnykh narushenii u naseleniya i rabotnikov v usloviyakh vozddeistviya khimicheskikh faktorov s mutagennoi aktivnost'yu (na primere metallov, aromaticheskikh uglevodородov, formal'degida)]*. Perm': Knizhnyi Format; 2013. <https://elibrary.ru/wvlnox> (in Russian)
7. Rembovskii V.R., Mogilenkova L.A. *Detoxification Processes under the Influence of Chemical Substances on the Body [Protsestry detoksikatsii pri vozddeistvii khimicheskikh veshchestv na organizm]*. St. Petersburg; 2017. <https://elibrary.ru/zdctcr> (in Russian)
8. Usman M.B., Priya K., Pandit S., Gupta P.K., Agrawal S., Sarma H., et al. Genetic polymorphisms and pesticide-induced DNA damage: a review. *Open Biotechnol. J.* 2021; 15(1): 119–30. <https://doi.org/10.2174/1874070702115010119>
9. Bourguignon M.H., Gisone P.A., Perez M.R., Michelin S., Dubner D., Giorgio M.D., et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part I: cell signalling in radiation response. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005; 32(2): 229–46. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1730-7>
10. Guedes Pinto T., da Silva G.N., Renno A.C.M., Salvadori D.M.F., Ribeiro D.A. The impact of genetic polymorphisms on genotoxicity in workers occupationally exposed to pesticides: a systematic review. *Toxicol. Mech. Methods*. 2024; 34(3): 237–44. <https://doi.org/10.1080/15376516.2023.2280806>
11. Singh S., Kumar V., Vashisht K., Singh P., Banerjee B.D., Rautela R.S., et al. Role of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, and PON1 in the modulation of DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 257(1): 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.021>
12. Liu Y.J., Huang P.L., Chang Y.F., Chen Y.H., Chiou Y.H., Xu Z.L., et al. GSTP1 genetic polymorphism is associated with a higher risk of DNA damage in pesticide-exposed fruit growers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(4): 659–66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0617>

13. Moskaleva E.Yu., Ilyushina N.A., Zakharov V.N., Fedorov A.N., Karaulov A.V., Poroshenko G.G. DNA repair capacity of peripheral blood lymphocytes from healthy donors. *Terapevticheskii arkhiv*. 1985; 57(7): 116–8. <https://elibrary.ru/scetlpj> (in Russian)
14. Müller W.U., Bauch T., Stüben G., Sack H., Streffer C. Radiation sensitivity of lymphocytes from healthy individuals and cancer patients as measured by the comet assay. *Radiat. Environ. Biophys.* 2001; 40(1): 83–9. <https://doi.org/10.1007/s004110000087>
15. European Food Safety Authority (EFSA). Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos. *EFSA J.* 2019; 17(8): e05809. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809>
16. Tsareva A.A., Ignat'ev S.D., Egorova O.V., Aver'yanova N.S., Kotnova A.P., Ilyushina N.A. Effect of a phthalimide pesticide on human peripheral blood lymphocytes *in vitro*: induction of DNA damage. *Toksikologicheskii vestnik*. 2023; 31(6): 376–84. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-6-376-384> <https://elibrary.ru/orykxh> (in Russian)
17. Babaeva A.G., Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. *On Morphogenetic Properties of RNA of Lymphoid and Stem Cells During Regenerative Processes [O morfogeneticheskikh svoistvakh RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh protsessakh]*. Moscow: Gruppya MDV; 2016. <https://elibrary.ru/wetwgv> (in Russian)
18. Liew C.C., Ma J., Tang H.C., Zheng R., Dempsey A.A. The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. *J. Lab. Clin. Med.* 2006; 147(3): 126–32. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.10.005>
19. Barnes M.G., Aronow B.J., Luyrink L.K., Moroldo M.B., Pavlidis P., Passo M.H., et al. Gene expression in juvenile arthritis and spondyloarthritis: pro-angiogenic ELR+ chemokine genes relate to course of arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(8): 973–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh224>
20. Echeverri-Jaramillo G., Jaramillo-Colorado B., Sabater-Marco C., Castillo-López M.Á. Cytotoxic and estrogenic activity of chlorpyrifos and its metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. Study of marine yeasts as potential toxicity indicators. *Ecotoxicology*. 2021; 30(1): 104–17. <https://doi.org/10.1007/s10646-020-02315-z>
21. Shabbir Md, Singh M., Maiti S., Saha S.K. Organophosphate pesticide (Chlorpyrifos): Environmental menace; study reveals genotoxicity on plant and animal cells. *Environmental Challenges*. 2021(5): 100313. <https://doi.org/10.1016/j.envc.2021.100313>
22. Salama M., El-Morsy D., El-Gamal M., Shabka O., Mohamed W.M. Mitochondrial complex I inhibition as a possible mechanism of chlorpyrifos induced neurotoxicity. *Ann. Neurosci.* 2014; 21(3): 85–9. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.210303>
23. Uzun F.G., Kalender Y. Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 55: 549–56. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.056>
24. Aladeva T.L., Zimatkin S.M. Cellular catalase: structure, biogenesis, diversity, functions. *Ekspieriment'naya biologiya i biotekhnologiya*. 2022; (1): 12–22. <https://doi.org/10.33581/2957-5060-2022-1-12-22> <https://elibrary.ru/bzuggrr> (in Russian)
25. Moret-Tatay I., Nos P., Iborra M., Rausell F., Beltrán B. Catalase inhibition can modulate the ability of peripheral blood T cells to undergo apoptosis in Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2024; 217(1): 45–56. <https://doi.org/10.1093/cei/uxad134>
26. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J.P., Kleeberger S.R., Kauffmann F. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic. Res.* 2005; 39(12): 1345–50. <https://doi.org/10.1080/10715760500306711>
27. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Genes of antioxidant enzymes. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68(12): 83–8. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i12.865> <https://elibrary.ru/rtayai> (in Russian)
28. Maikopova E.V., Alimova F.K., Podol'skaya A.A., Kravtsova O.A. Association of polymorphic variants of superoxide dismutase genes with the risk of coronary heart disease development. In: *VI International Scientific and Practical Conference «Special project: analysis of scientific research». Volume 4 [VI Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Spetsproekt: analiz nauchnykh issledovaniy». Tom 4]*. Dnepropetrovsk; 2011: 6–9. <https://elibrary.ru/ynxlfid> (in Russian)
29. Ahn J., Nowell S., McCann S.E., Yu J., Carter L., Lang N.P., et al. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15(6): 1217–22. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0104>

Сведения об авторах

Ракитский Валерий Николаевич, академик РАН, научный руководитель Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: rakitskii.vn@fncg.ru

Илюшина Наталья Алексеевна, доктор биол. наук, зав. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ilushina.na@fncg.ru

Егорова Ольга Валерьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: egorova.ov@fncg.ru

Аверьянова Наталья Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: averyanova.ns@fncg.ru

Котнова Алина Петровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: kotnova.ap@fncg.ru

Горенская Ольга Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: gorenskaya.ov@fncg.ru

Игнатьев Семен Дмитриевич, мл. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ignat'ev.sd@fncg.ru

Information about the authors

Valery N. Rakitskii, MD, PhD, DSci, prof., academician of RAS, head of the Center for Hygienic Regulation of Agricultural Chemicals of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507> E-mail: rakitskii.vn@fncg.ru

Nataliya A. Ilyushina, MD, PhD, DSci., head of the Dept. of Genetic Toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9122-9465> E-mail: ilushina.na@fncg.ru

Olga V. Egorova, MD, PhD, leading researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4748-8771> E-mail: egorova.ov@fncg.ru

Natalia S. Averyanova, PhD, Senior Researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2973-8776> E-mail: averyanova.ns@fncg.ru

Alina P. Kotnova, MD, PhD, senior researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4333-9288> E-mail: kotnova.ap@fncg.ru

Olga V. Gorenskaya, PhD, Senior Researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0028-2522> E-mail: gorenskaya.ov@fncg.ru

Semen D. Ignatyev, junior researcher of the Dept. of Genetic Toxicology of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7415-5513> E-mail: ignat'ev.sd@fncg.ru

К статье В.Н. Ракитского и соавт.
To the article by Valery N. Rakitskii et al.

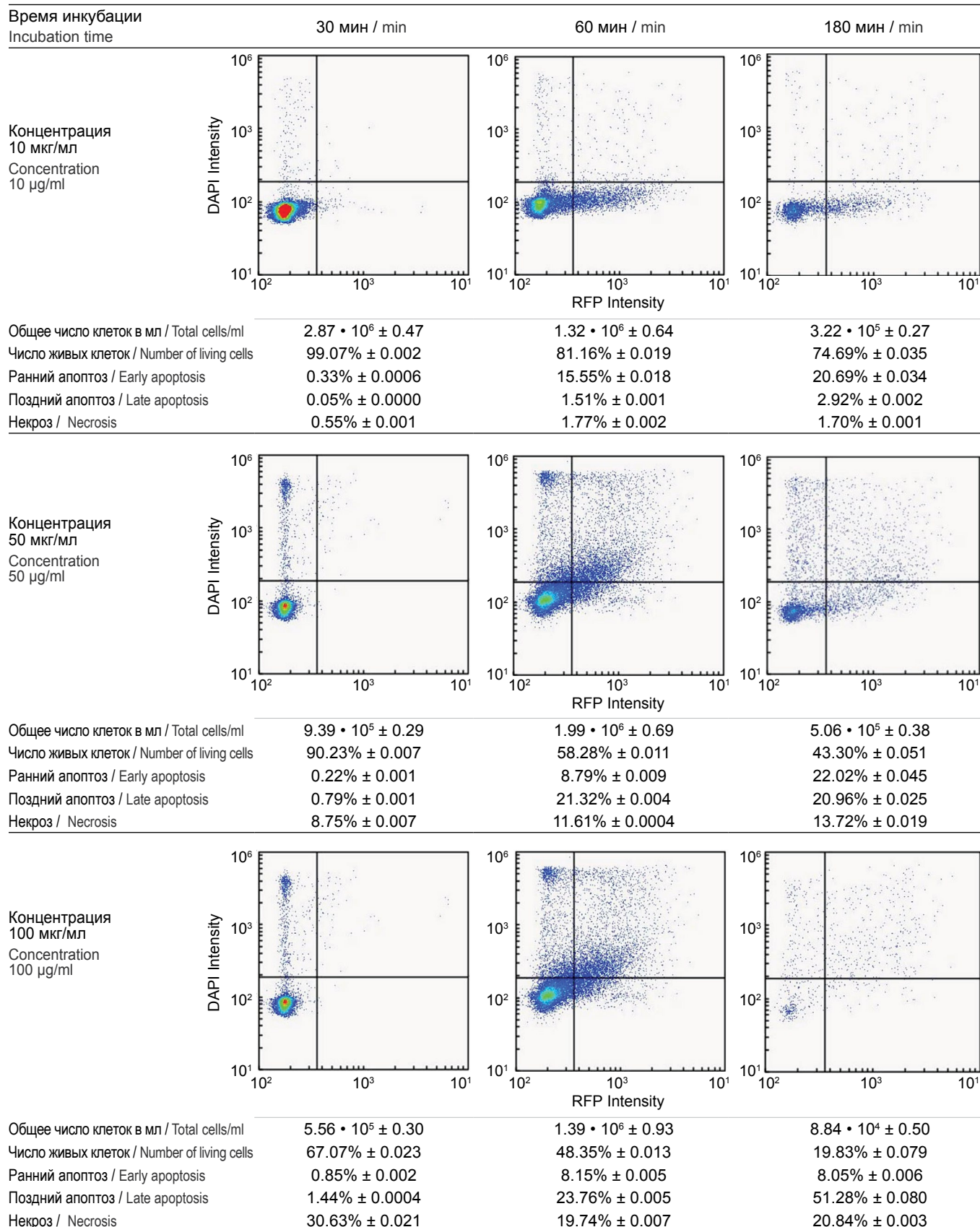


Рис. 1. Цитотоксические эффекты хлорпирифоса при его воздействии на лимфоциты человека *in vitro*.

Fig. 1. Cytotoxic effects of chlorpyrifos on human lymphocytes *in vitro*.

К статье В.Н. Ракитского и соавт.
To the article by Valery N. Rakitskii et al.

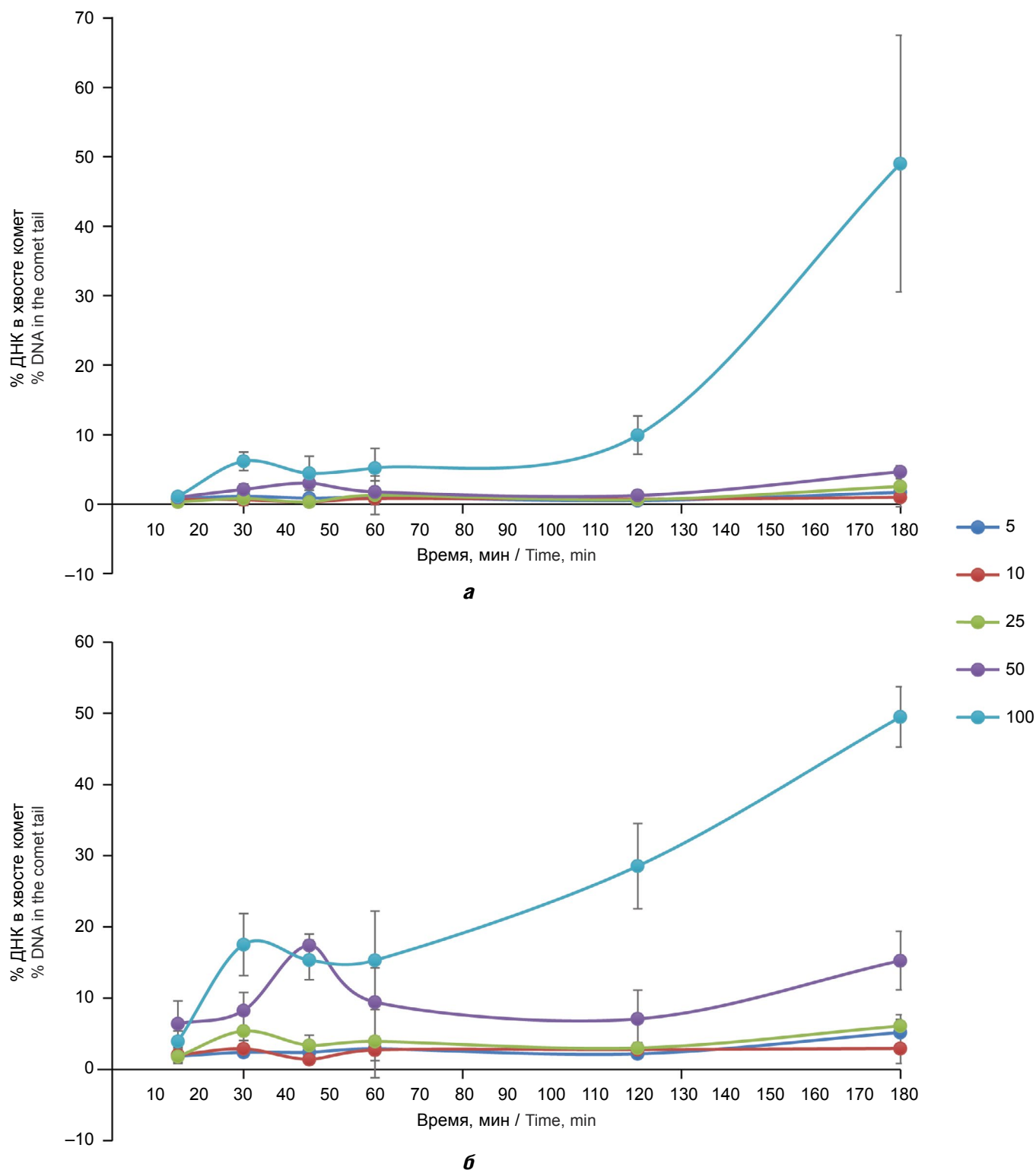


Рис. 2. Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека при экспозиции с хлорпирифосом в отсутствие S9 в динамике:
а – среднее значение медиан «% ДНК в хвосте комет»; б – среднее значение «% ДНК в хвосте комет».

Fig. 2. Trend in DNA damage levels in human lymphocytes exposed to chlorpyrifos in the absence of S9:
а – mean of medians of «% DNA in the comet tail»; б – average mean of «% DNA in the comet tail».

К статье В.Н. Ракитского и соавт.
To the article by Valery N. Rakitskii et al.

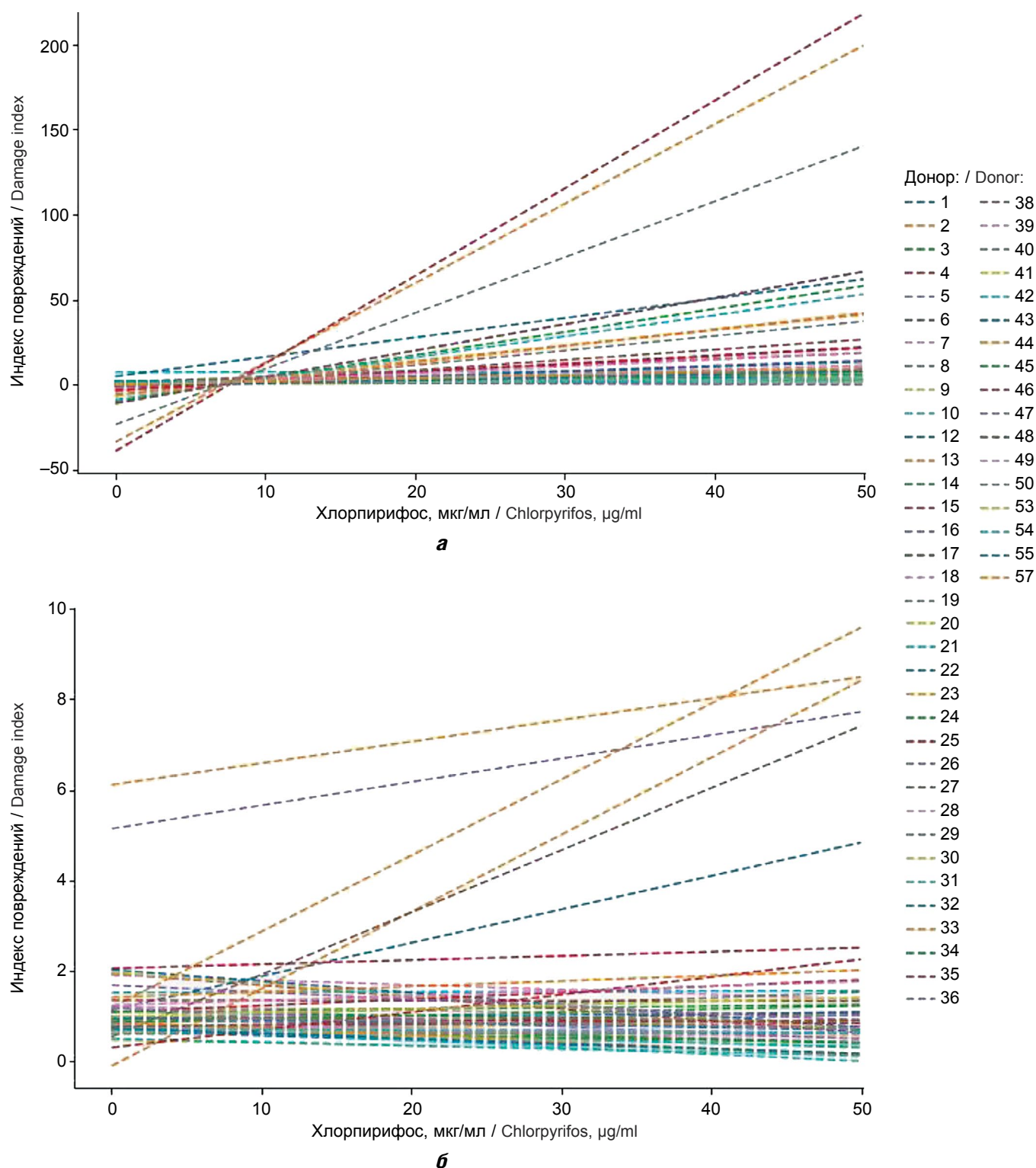


Рис. 3. Аппроксимированные линии тренда для кривых зависимости индекса повреждения ДНК от концентрации пестицида:
а – без метаболической активации; б – с метаболической активацией.

Fig. 3. Approximated trend lines for the curves of the dependence of the DNA damage index on the pesticide concentration:
а – without metabolic activation; б – with metabolic activation.