

УДК 599.577.17

DOI: 10.33284/2658-3135-102-2-68

Полиморфизм генов восприимчивости к воздействию тяжёлых металлов у млекопитающих (обзор)

Е.И. Тарасова^{1,2}, С.В. Нотова^{1,2}, Б. Момчилович³, И.Э. Ларюшина²

¹ *Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (г. Оренбург)*

² *Оренбургский государственный университет (г. Оренбург)*

³ *Институт исследований и развития устойчивых экосистем (Республика Хорватия, Загреб)*

Аннотация. Известно, что реализация генотипа происходит на фоне различных факторов, таких как кормление и условия содержания животных. Неблагоприятная экологическая обстановка, в том числе контаминация окружающей среды тяжёлыми металлами, зачастую приводит к снижению продуктивности сельскохозяйственных животных. Генетические полиморфизмы могут рассматриваться как внутренние факторы, способствующие восприимчивости животных к воздействию тяжёлых металлов. Однако точный механизм этого воздействия остаётся не изученным. В настоящее время выделяют несколько основных белков, прямо или косвенно ответственных за устойчивость организма к воздействию тяжёлых металлов. К ним относятся металлотионеины (MT), система глутатиона (GSH), селенопротеины, транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), параоксаназа 1 (PON1). В обзоре представлены данные о наличии различных однонуклеотидных полиморфизмов в генах металлотионеинов, родственных глутатиону генах, генах метилентетрагидрофолатредуктазы и связи этих вариаций с функционированием белков. Стоит отметить, что зачастую нет согласованности между данными, полученными различными исследователями, в которых изучались генетические полиморфизмы и их связь с метаболизмом тяжёлых металлов в организме. Соответственно, чтобы сделать точный и правильный вывод, следует учитывать факторы происхождения животных и воздействия окружающей среды, которые могут сильно повлиять на окончательные результаты.

Ключевые слова: полиморфизм генов, тяжёлые металлы, металлотионеины, система глутатиона, метилентетрагидрофолатредуктаза, параоксаназа 1, транспортёр двухвалентного металла 1, детоксикация.

UDC 599.577.17

Polymorphism of susceptibility genes to the effects of heavy metals in mammals (review)

EI Tarasova^{1,2}, SV Notova^{1,2}, B Momčilović³, IE Laryushina²

¹ *Federal Research Center for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Orenburg, Russia)*

² *Orenburg State University (Orenburg, Russia)*

³ *Institute of Sustainable Ecosystem Research and Development (Republic Croatia, Zagreb)*

Summary. It is known that the implementation of genotype occurs against the background of various factors, such as feeding and animal welfare conditions. The adverse environmental situation, including the contamination of environment with heavy metals, often leads to a decrease in the productivity of farm animals. Genetic polymorphisms can be considered as internal factors contributing to the susceptibility of animals to the effects of heavy metals. However, the exact mechanism of this impact remains unexplored. Currently, several major proteins are directly or indirectly responsible for the body's resistance to the effects of heavy metals. These include metallothioneins (MT), glutathione system (GSH), selenoproteins, bivalent metal transporter 1 (DMT1), methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), paraoxanase 1 (PON1). The review presents data on the presence of various single nucleotide polymorphisms in genes of metallothioneins, glutathione-related genes, methylenetetrahydrofluate reductase genes and the relation of these variations to the functioning of proteins. It is worth noting that there is often no consistency between

the data obtained by various researchers, who studied genetic polymorphisms and their connection with the metabolism of heavy metals in the body. Accordingly, in order to make an accurate and correct conclusion, it is necessary to take into account the factors of animal origin and environmental influences that can greatly affect the results.

Key words: gene polymorphism, heavy metals, metal thioneins, glutathione system, methylene tetrahydrofolate reductase, para-oxanase 1, divalent metal transporter 1, detoxification.

Введение.

Известно, что реализация генотипа происходит на фоне различных факторов, таких как кормление и условия содержания. Неблагоприятная экологическая обстановка, в том числе контаминация окружающей среды тяжёлыми металлами, зачастую приводит к снижению продуктивности сельскохозяйственных животных (Gholap PN et al., 2016).

В настоящее время многие научные коллективы занимаются изучением генетических механизмов гомеостаза тяжёлых металлов у млекопитающих (человека, диких и сельскохозяйственных животных). Так, например, получены данные, отражающие профиль экспрессии генов (транскриптом) у свиней при воздействии кадмия (Xia Y et al., 2018). Полиморфизмы ДНК в ряде чувствительных генов могут объяснить различия физиологических проявлений воздействия токсичных металлов (Adams SV et al., 2015). Такие мутации обнаружены не только у млекопитающих, но также характерны для некоторых грибов, растений и микроорганизмов (Colpaert JV, 2008; Srivastava S et al., 2015; Amiard JC et al., 2006).

Выделяют несколько основных белков, прямо или косвенно ответственных за устойчивость организма к действию тяжёлых металлов. К ним относятся металлотионеины (МТ), система глутатиона (GSH), селенопротеины, транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1), метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНФР), параоксаназа 1 (PON1).

В различных исследованиях были обнаружены полиморфизмы в кодирующих последовательностях генов этих ферментов и продемонстрировано влияние генетических вариаций на содержание тяжёлых металлов в организме (Austin DW et al., 2014).

Металлотионеины

Металлотионеины (МТ) представляют собой семейство низкомолекулярных (от 6 до 7 кДа) белков с высоким содержанием остатков цистеина, что определяет их способность к связыванию ионов одно- и двухвалентных металлов, а также к снижению содержания реактивных форм кислорода и оксидов азота (Рыспекова Н.Н. и др., 2014).

Металлотионеины участвуют в инактивации кадмия (Cd) (Sabolic I et al., 2010) и других тяжёлых металлов, гомеостазе таких эссенциальных элементов, как Zn и Cu (Krężel A et al., 2017), нейтрализуют свободные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе (Ullio C et al., 2015), а также влияют на иммунный ответ и канцерогенез (Forma E et al., 2012; Gumulec J et al., 2014; Kayaalti Z et al., 2010a; Raudenska M et al., 2014). Воздействие на организм тяжёлых металлов наряду с генетической нестабильностью и aberrантной экспрессией некоторых генов может привести к неконтролируемому клеточному росту и онкогенезу (Luevano J et al., 2014; Qiao X et al., 2014; Pedersen MØ et al., 2009; Krześlak A et al., 2013; Krześlak A et al., 2014).

У млекопитающих были идентифицированы четыре основные изоформы металлотионеинов, а именно МТ-I, МТ-II, МТ-III и МТ-IV, однако МТ-I и -II являются наиболее широко распространёнными изоформами, поскольку экспрессируются во всех типах тканей (Mehus AA et al., 2014). МТ-III в основном присутствует в мозге, тогда как МТ-IV обнаружен в плоскоклеточном эпителии. На экспрессию МТ-I и МТ-II в органах влияют пол, возраст, а также различные внешние воздействия (Кутяков В.А. и Салмина А.Б., 2014). У взрослых млекопитающих металлотионеины локализуются в основном в клеточной цитоплазме, а также в лизосомах, митохондриях и в ядре.

Экспрессия гена металлотионеина начинается со связывания металл-активируемого фактора транскрипции -1 (*metal transcription factor 1* MTF-1) с регуляторной областью гена МТ, известной как металл-чувствительный элемент промотора (*metal response element* MRE). Индукция гена *MT* через область MRE инициируется несколькими ионами металлов, такими как Zn, Cu, Cd (Sakulsak N, 2012). Промотор-

ная область гена состоит из MTF-1, антиоксидант-чувствительного элемента (AREs), глюкокортикоид-чувствительного элемента (GRE), а также участков, с которыми связываются преобразователи и активаторы транскрипции.

Экспрессия и активация белков МТ сильно зависят от присутствия тяжёлых металлов. Химические вещества, лекарства, окислительный стресс и некоторые гормоны также могут влиять на экспрессию генов этих белков (Andrews GK, 2000). Согласно литературным данным, широкий диапазон чувствительности к тяжёлым металлам в разных популяциях может быть обусловлен некоторыми генетическими вариациями в промоторных областях этих белков (Kayaalti Z et al., 2010б). Более детально было показано, что присутствие различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) вблизи ТАТА-бокса в промоторах генов МТ влияет на производство изоформ МТ с разным уровнем активности (Peterson MG et al., 1990). Следовательно, количество и качество реакции организма, а также связанные с ним токсические эффекты, вызванные тяжёлыми металлами, могут быть сильно затронуты изменениями в ферментах МТ.

В одном из недавних экспериментов попытались определить вероятные взаимосвязи между содержанием некоторых тяжёлых металлов в синоназальной инвертированной папилломе (IP) и наличием SNP (-5 A/G (rs28366003)) в области промотора гена *MT2A*. После оценки результатов оказалось, что частота носительства аллелей А и G в образцах IP составляла около 99 и 24 % соответственно. В нормальных случаях 12 % образцов были гетерозиготами AG, а остальные – AA-гомозиготы. Эти данные выявили связь между геном *MT2 A-5 A/G SNP* и экспрессией мРНК как в IP, так и в нормальных группах. В дальнейшем исследователи наблюдали значительную корреляцию между определённым генотипом rs28366003 и количеством кадмия и цинка в случаях IP. Кроме того, связь наблюдалась между типом металла и фенотипами A/A и A/G в гене *MT2A*. По мнению авторов, эти данные указывают на весомую роль гена *MT2 A-5 A/G SNP* в специфической экспрессии аллеля *MT2 A* и, следовательно, в накоплении тяжёлых металлов (кадмия и меди) в синоназальных тканях IP (Starska K et al., 2015). Аналогичным образом другие исследования показали влияние того же полиморфизма *MT2 A* (rs28366003, замена A/G) на накопление в почках кадмия и различные уровни других тяжёлых металлов в образцах крови (Kayaalti Z et al., 2010б).

В другом исследовании Kayaalti Z. с соавторами обнаружили прямые связи между промотором *MT2 A-5 A/G SNP* и сывороточным уровнем свинца, кадмия и цинка. Среди всех людей с различными генотипами *MT2 A A/G SNP* (GG, AA и AG), гомозиготы GG были более чувствительны к отравлению металлами из-за более высоких уровней свинца и кадмия в образцах крови (Kayaalti Z et al., 2011). Кроме того, люди с генотипом GG имели более низкие концентрации цинка в крови. По мнению авторов, генотип rs28366003 GG можно рассматривать в качестве предрасполагающего фактора для токсичности металлов.

Lei L. и соавторы показали значительную связь между присутствием и частотой SNP rs11076161 G/A в гене *MT1* и уровнем кадмия в крови у людей, подвергшихся сильному токсическому воздействию. Здесь гомозиготные особи с генотипом AA оказались более чувствительными, чем гомозиготы GG к токсичности кадмия. По мнению авторов, это изменение *MT1 A* можно рассматривать как ценный показатель для прогнозирования угрозы почечной дисфункции (Lei L et al., 2012).

Известно, что кадмий оказывает влияние на костную ткань (Akesson A et al., 2006). Экспрессия генов МТ в костях индуцируется этим металлом (Oda N et al., 2001; Regunathan A et al., 2003). Следовательно, изменения в генах МТ могут влиять на метаболизм кадмия, вызывая повреждения в костях. Чтобы проверить эту идею, в одном из экспериментов у трёх групп с разным уровнем воздействия кадмия были оценены минеральная плотность костей и уровень кадмия в организме. Кровь и моча исследовались на наличие двух SNP в последовательностях, связанных с *MT1 A* (rs11076161) и *MT2 A* (rs10636) (Chen X et al., 2012). Однако в связи с небольшим размером исследуемой популяции существенной взаимосвязи между данными факторами получено не было.

Система глутатиона

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) являются ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков. Эти ферменты катализируют реакцию конъюгации окислённого глутатиона через сульфгидрильную группу с электрофильными центрами большого разнообразия субстратов, тем

самым вовлекаясь в процесс защиты организма против вредных экзогенных субстратов, таких как тяжёлые металлы, канцерогены, лекарственные препараты и токсины окружающей среды, а также продукты эндогенного происхождения (Christiansen L et al., 2006; Johansson K et al., 2010). Процесс конъюгации восстановленной формы глутатиона (GSH) с ксенобиотическими субстратами в конечном итоге приводит к растворимости этих субстратов в воде и их легкой детоксикации (Oakley A, 2011). Кроме того, GST также могут связываться с некоторыми токсинами и выступать в роли переносчиков (Adler V et al., 1999; Zhao J, 2015).

Выделяют несколько классов глутатион-трансфераз: alpha (A) (Morel F et al., 2002), kappa (K), mu (M), omega (O) (Whitbread AK et al., 2003), pi (P), theta (T) (Ali-Osman F et al., 1977; Pemble SE et al., 1992), которые обладают примерно 40 % гомологией (Frova C et al., 2006). Тем не менее, большинство из генов, кодирующих эти ферменты, полиморфны и могут отличаться ферментативной активностью среди разных популяций (Nebert DW et al., 2004).

Например, было показано, что два однонуклеотидных полиморфизма в глутатион-S-трансферазе pi 1 (Pе105Val и Ala114Val) влияют на изменение ферментативной активности и субстратные предпочтения этих ферментов (Engström KS et al., 2008). Такие вариации в конечном итоге могут привести к изменению способности конъюгации ртути глутатионом, либо к изменению транспорта конъюгатов ртути-глутатион (Goodrich JM, et al., 2011)

GSTT1 и GSTM1 представляют собой важные GST, которые изменяют ферментативную активность в результате нескольких делеционных полиморфизмов в кодирующих последовательностях. Основываясь на некоторых данных, нарушение ферментативной активности в этих ферментах связано с более высокой степенью чувствительности к токсическим веществам (Autrup H, 2000; Strange C et al., 2000).

Глутамил-цистеин лигаза (GCL), состоящая из каталитической (GCLC) и регуляторной (GCLM) субъединиц, является ещё одним важным ферментом, который участвует в синтезе GSH. Генетические изменения в GCL и его субъединицах могут вызывать некоторые изменения в его способности к производству GSH (Raffa M et al., 2016; Yuniastuti A et al., 2017).

К настоящему времени были проведены различные исследования по изучению воздействия GST и вариаций GCL на содержание ртути в организме. В одном из экспериментов было показано, что полиморфизмы *GSTP1*, включая Pе105Val и Ala114Val, оказывают непосредственное влияние на количество ртути в эритроцитах (Ery-Hg) у людей с повышенным уровнем воздействия ртути на организм. Val/Val – носители *GSTP1*-105 имели более низкие значения Ery-Hg по сравнению с другими индивидуумами с Pе/Pе или Pе/Val. Кроме того, испытуемые, имеющие, по меньшей мере, один V-аллель *GSTP1*-114, показали более низкое значение Ery-Hg по сравнению с носителями Ala/Ala (Engström KS et al., 2008). С другой стороны, у гомозигот TT в *GCLM*-588 был более высокий уровень Ery-Hg по сравнению с другими генотипами. Также в исследованиях была продемонстрирована ассоциация аллеля T *GCLM*-588 с уменьшенным количеством GSH в плазме (Nakamura S et al., 2002) и более высоким уровнем ртути в моче и крови (Custodio HM et al., 2004). Полученные данные указывают на большую взаимосвязь этого аллеля со способностью к удалению ртути из организма.

В одном из экспериментов оценивалась связь полиморфизмов в нескольких генах, включая *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *GCLM*, *GCLC*, с уровнями ртути в крови и плазме людей, с регулярной привычкой потребления рыбы. У лиц с нулевым генотипом *GSTM1* зафиксировано увеличение количества как общей ртути в крови, так и неорганической ртути в плазме. Более высокие уровни метилртути (MeHg), неорганической ртути и общей ртути также наблюдались в образцах плазмы людей с одним T-аллелем для *GCLC* (rs17883901). Кроме того, у людей с полиморфным *GCLM* (rs41307970) в плазме крови было меньше общего количества ртути (Oliveira A et al., 2014).

Другие исследования различных популяций также показали прямое влияние полиморфизмов *GCLC* (Custodio HM et al., 2004; Wahlberg K et al., 2018), *GSTT1* (Gundacker C et al., 2007), *GSTM1* и *GCLM* (Barcelos GR et al., 2013) на удержание MeHg в организме. Все эти результаты свидетельствуют о доминирующем влиянии генетических полиморфизмов, связанных с GSH, и их влиянии на метаболизм MeHg.

Влияние полиморфизмов в генах, связанных с GSH, также оказало влияние на задержание в организме других тяжёлых металлов, таких как кадмий и мышьяк. В одном исследовании у лиц, подвергшихся воздействию кадмия, оценивались различия в уровне кадмия в крови и возможные взаимосвязи с генетическими полиморфизмами в нескольких генах GST (*GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* Val105Ple) (Khansakorn N et al., 2012). В этом эксперименте гомозиготы *GSTP1*-Val имели более высокую концентрацию кадмия в крови по сравнению с другими группами (Ple/Ple и Ple/Val). Кроме того, индивидуумы с полиморфизмом *GSTP1*, а также индивидуумы с некоторыми делециями в генах *GSTT1* или *GSTM1* показали более высокие концентрации кадмия в образцах крови (Khansakorn N et al., 2012). Такие результаты свидетельствуют о влиянии полиморфизмов генов GST на различные уровни восприимчивости к токсичности кадмия.

В другом исследовании были оценены различные полиморфизмы в нескольких генах, включая глутатион-S-трансферазу омега 1 (*GSTO1*), глутатион-S-трансферазу омега 2 (*GSTO2*), у лиц, живущих в районе, загрязнённом мышьяком. Согласно результатам, лица, с по крайней мере одним аллелем А для *GSTO1* (rs2164624) и *GSTO1* (rs4925), а также с одним аллелем С для *GSTO1* (rs11191979), были признаны более восприимчивыми к связанным с мышьяком поражениям кожи (Luo L et al., 2018).

Исследуя генетические полиморфизмы лактирующих коров, было выявлено, что SNP в интроне гена *MGST1* (g.93945738C>T) влияет на процент жира и состав молока, а аллель С ассоциирован с повышенным содержанием жира, лактозы и белков и снижением удоя (Littlejohn MD et al., 2016).

Селенопротеины

За последние 10 лет открытия, связанные с полиморфизмов в генах селенопротеинов, привлекли внимание к значимости селенопротеинов для здоровья. Низкий уровень селена связан с повышенным риском смертности, нарушениями в иммунной системе и снижением когнитивных функций. Селен оказывает противовирусное действие, необходим для успешного размножения мужчин и женщин и снижает риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (Мирошников С.В. и др., 2011). Это связано с присутствием селена, по меньшей мере, в 25 белках, называемых селенопротеинами, в форме аминокислоты селеноцистеина (Sec) (Hatfield DL et al. 2002). Известно, что тиоредоксинредуктазы (TrxR), глутатионпероксидазы (GPx) и дейодиназы гормонов щитовидной железы (DIO) участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, передаче внутриклеточных сигналов и метаболизме гормонов щитовидной железы (Negro R, 2008).

Вставка селеноцистеина с образованием селенопротеина определяется кодоном UGA в мРНК, но необходимо множество взаимодействующих факторов (Gao Y et al., 2006).

При низком содержании селена синтез некоторых селенопротеинов (например, глутатионпероксидазы, GPx4) имеет более высокий приоритет, чем синтез других.

Многие селенопротеины являются важными ферментами, и их важность проявляется в результате влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах селенопротеинов на риск развития заболеваний или смертность (Ren B, 2018).

Селенопротеин S (*SEPS1*) участвует в регуляции иммунного ответа. Было показано, что полиморфизм промотора G-105A в *SEPS1* увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, а также может вызывать риск возникновения самопроизвольных преждевременных родов (Wang Y et al., 2013; Rayman MP et al., 2012).

Транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1)

Транспортер двухвалентного металла 1 (*DMT1*), также известный как белок макрофагов или транспортер двухвалентных катионов 1 (*DCT1*), является белком, который играет ключевую роль в поглощении железа обоими трансферринами (Tf) и не-Tf источниками в разных анатомических сайтах. *DMT1* отвечает за поглощение железа почками, а также за восстановление этого металла из рециркулирующих эндосом (Mackenzie B et al., 2005).

DMT1 представляет собой интегральный мембранный белок, образованный 12 трансмембранными (TM) доменами, некоторые из которых содержат заряженные остатки. *DMT1* ген кодирует 2 мессенджерные РНК (мРНК; изоформы I и II), полученные альтернативным сплайсингом

двух 3'-экзонов, что приводит к транскриптам с разными 3'-нетранслируемыми областями (UTRs) и кодирует белки с разными С-концами. Предполагается, что одна из мРНК DMT1, изоформа I, содержит чувствительный к железу элемент (IRE). Изоформа II DMT1 кодирует белок, в котором С-концевые 18 аминокислот, полученные из IRE-содержащих мРНК, заменены новым 25-аминокислотным сегментом (Eisenstein RS et al., 1996).

Независимо от чувствительности DMT1 к железу, этот транспортер обладает средством ко всем другим двухвалентным металлам, таким как кадмий, свинец, кобальт, цинк, никель, марганец и медь (Bannon DI et al., 2003; Garrick MD et al., 2006; Olivi L et al., 2001).

Исследования *in vitro* на культивируемых клетках млекопитающих также показали, что обе изоформы DMT1 могут переносить различные двухвалентные катионы на плазматической мембране, включая Fe^{++} . В клетках млекопитающих было показано, что DMT1-опосредованный транспорт Fe^{++} зависит от pH и связан с протонным симпортом. С другой стороны, исследования микрофлюоресцентной визуализации в первичных макрофагах с металлочувствительным флуоресцентным зондом недавно установили, что *NRAMP1* также действует как отток двухвалентного катиона на фагосомной мембране (Gaus T, 2003).

Генетические исследования на моделях дефицита железа на грызунах показали, что *DMT1* мутирует (Gly185Arg) у мышей (*mk*) и у белой (*b*) крысы. Исследования экспрессии мРНК и белка в кишечнике показывают, что DMT1 IRE-содержащая изоформа I экспрессируется в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, где она резко повышается при недостатке железа в рационе. Экспрессия *DMT1* ограничена дистальной половиной ворсинок, где она локализуется на границе кисти абсорбирующих эпителиальных клеток. Интересно, что у мышей *mk/mk* наблюдается резкое увеличение экспрессии мутантного варианта Gly185Arg DMT1 (изоформы I) в двенадцатиперстной кишке, но небольшое количество сверхэкспрессированного белка обнаруживается на границе энтероцитов *mk/mk*, что свидетельствует о том, что мутация Gly185Arg ухудшает не только транспортные свойства, а также мембранное нацеливание белка у мышей. Плохая экспрессия DMT1 в эритроидных клетках *mk* вместе с потерей транспортной активности, связанной с мутацией Gly185Arg, может способствовать ухудшению поглощения железа в эритроидных клетках *mk/mk*, что приведёт к гипохромной микроцитарной анемии (Frazer DM et al., 2002). Также исследования продемонстрировали связь между уровнями железа и скоростью экспрессии DMT1 в кишечнике (Ferguson CJ et al., 2003; Zoller H et al., 2001).

В других экспериментальных исследованиях выявлено, что уровни экспрессии и нарушения регуляции DMT1 могут повышать восприимчивость к токсичности тяжёлых металлов и вызывать некоторые заболевания, такие как анемия, болезнь Вильсона-Коновалова, нейродегенерация (Elsenhans B et al., 2011; Mims MP et al., 2005; Przybyłowski A et al., 2014; Salazar J et al., 2008). В связи с этим генетические полиморфизмы в последовательностях кодирования DMT1 и последствия таких вариаций должны быть подвергнуты особенной проверке.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), как важнейший фермент в метаболизме аминокислот, отвечает за катализ превращения 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилентетрагидрофолата, который является субстратом для повторного метилирования гомоцистеина в метионин.

Дефицит MTHFR может вызвать гомоцистеинемия и некоторые нарушения в метаболизме фолата. Генетические изменения в гене *MTHFR*, как было показано, связаны с различными состояниями, такими как депрессия (Bousman CA et al., 2014), шизофрения (Debost JC et al., 2017), воспалительные заболевания кишечника (Karban A et al., 2016) и гипергомоцистеинемия (Li A et al., 2017). Было показано, что индивидуумы с аллелем Т этого SNP изменяли биохимические пути метаболизма фолата. Кроме того, гомозиготы ТТ считаются более чувствительными к тяжёлым металлам и другим токсинам окружающей среды (Wlodarczyk BJ et al., 2014).

Наиболее изученной разновидностью полиморфизма гена *MTHFR* является вариант, в котором цитозин (С) заменён на тимидин (Т) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону (мутация

C677T) (Lewis SJ et al., 2005). У лиц, гомозиготных по указанному варианту (генотип TT), фермент MTHFR проявляет термоллабильность и сниженную ферментативную активность.

Ещё одним видом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298 (мутация A1298C). У особей, гомозиготных по данной мутации, наблюдается снижение ферментативной активности до 60 %. (Pollak A et al., 2011).

Несмотря на важную роль в MTHFR в производстве метил-фолиевой кислоты (основного элемента детоксикации тяжёлых металлов), существует всего лишь несколько данных, указывающие на воздействие генетических полиморфизмов MTHFR на чувствительность индивидуумов к тяжёлым металлам. В одном из экспериментов для оценки были отобраны потенциальные SNP в различных генах, участвующих в метаболизме ртути. Основная цель состояла в том, чтобы проверить, существует ли какая-либо взаимосвязь между SNP в выбранных генах и повышенной чувствительностью людей к ртути. По результатам исследования было обнаружено два SNP в MTHFR (rs1801131) и параоксаназе 1 (PON1) (rs662), которые были связаны с чувствительностью к ртути (Austin DW et al., 2014).

Также в некоторых экспериментах было показано косвенное влияние генетических вариаций MTHFR на метаболизм мышьяка. Выяснено, что полиморфизм A222 V MTHFR (rs868014) приводит к снижению ферментативной активности этого фермента, о чём свидетельствует более высокое процентное содержание мышьяка в моче (Lindberg AL et al., 2007). Влияние A222 V MTHFR полиморфизма на метаболизм мышьяка также было показано среди жителей Аргентины. У людей с одним или двумя аллелями MTHFR 222Val в моче был более высокий процент неорганического мышьяка (Engström KS et al., 2007; Pierce BL et al., 2012). Однако в этом эксперименте было обнаружено, что и другие факторы, такие как пол и полиморфизмы в других генах (AS3MT, MTR и глутатион-связанных генах), также оказывают влияние на метаболизм мышьяка.

Параоксаназа 1 (PON1)

Ключевую роль в детоксикации организма играет фермент печени параоксоназа 1 (PON1), который обладает способностью гидролизовать большинство ксенобиотиков (Rajkovic MG et al., 2011). PON1 отвечает за противовоспалительную и антиоксидантную защиту после его ассоциации с липопротеинами высокой плотности (HDL) в кровотоке (Deakin S et al., 2002).

Согласно экспериментам, защитная активность и уровни в организме этой кальций-зависимой сложноэфирной гидролазы могут зависеть от различных факторов (Leviev I et al., 1997; Leviev I et al., 2000).

Например, основываясь на некоторых экспериментах *in vitro* и *in vivo*, более высокие концентрации свинца в крови могут вызывать заметное ингибирование активности PON1 (Debord J et al., 2003; Cole T et al., 2002; Li WF et al., 2006).

Поскольку активность PON1 сильно зависит от кальция, другие катионы (некоторые металлы) способны связываться с этим ферментом и ингибировать его активность. Ингибирующее действие тяжёлых металлов на PON1 впервые было показано Gonzalvo et al., где ртуть и медь были введены в качестве двух сильных ингибиторов активности PON1 (Gonzalvo MC et al., 1997). Кроме того, в некоторых экспериментах было продемонстрировано сильное ингибирующее действие и других металлов на генотип PON1 (Q192R; rs662) (Debord J et al., 2003). Другие эксперименты также выявили более высокую чувствительность металла к PON1 с аллелем R для SNP R192 (Cole TB et al., 2009; Gencer N et al., 2009).

В своем исследовании Pollack AZ и соавторы попытались найти вероятные связи между снижением антиоксидантной активности PON1 и содержанием в крови нескольких металлов, таких как свинец, кадмий и ртуть. В результате наблюдалось заметное снижение активности PON1 у лиц с высоким уровнем токсической нагрузки свинца и кадмия. В итоге RR гомозиготы PON1 Q192R проявляли пониженную активность PON1 у индивидуумов с более высокими уровнями свинца и кадмия в крови (Pollack AZ et al., 2014). Однако, несмотря на эти интересные результаты, исследователи не выявили дозозависимого эффекта между активностью PON1 и уровнями металлов в крови. Полученные выводы лишь частично подтвердили влияние фенотипа PON1 на его восприимчивость к воздействию металлов.

Выводы.

Изучение генетических полиморфизмов и их взаимодействия с факторами окружающей среды может дать дополнительный шанс к выяснению механизмов восприимчивости животных к воздействию тяжёлых металлов. Межиндивидуальные генетические различия, наряду с другими факторами окружающей среды, могут создавать уникальный фенотип и, следовательно, различный ответ отдельных особей на токсины. Поэтому изучение изменений в генах обеспечит получение важных данных не только об индивидуальных различиях восприимчивых групп, но также и для разработки новых профилактических и терапевтических подходов. В этом обзоре кратко изложены различные эксперименты, исследующие генетические вариации в разных генах, которые прямо (MT, GST) или косвенно (PON1, MTHFR) связаны с воздействием тяжёлых металлов и их метаболизмом.

Среди всех генов-кандидатов наиболее изученными оказались металлотioneины (MT2A, MT1A) и родственные глутатиону гены. Воздействие различных SNPs на эти гены было показано в экспериментах, и некоторые из них были представлены в качестве мощных маркеров чувствительности к токсичности тяжёлых металлов.

Тем не менее, по-прежнему нет достоверности между данными, полученными различными исследователями, в которых изучались генетические полиморфизмы и их связь с метаболизмом тяжёлых металлов в организме. Данные различия связаны с индивидуальными особенностями животных и условиями их содержания. Соответственно, чтобы сделать точный и правильный вывод, следует учитывать все факторы, которые могут повлиять на эксперимент и окончательные результаты. Основными ограничениями экспериментов были небольшой размер исследуемых групп, а также игнорирование аллельных различий между популяциями. Исходя из этого, рекомендуется использовать в эксперименте большие опытные группы, охватывающие разных особей с высоким, средним и низким уровнями воздействия токсинов, зная их генетические и аллельные различия, а также другие факторы, связанные с образом жизни. Кроме того, следует отметить, что никто не может предоставить генетическую изменчивость как единственный и универсальный фактор предрасположенности к токсичности тяжёлых металлов без учета других факторов, связанных с воздействием окружающей среды и происхождением.

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2019-2021 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0526-2019-0001)

Литература

1. Кутяков В.А., Салмина А.Б. Металлотioneины как сенсоры и регуляторы обмена металлов в клетках // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 3. С. 91-99. [Kutyakov VA, Salmina AB. Metallothioneins as sensors and controls exchange of metals in the cells. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(3):91-99 (*In Russ*)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-3-91-99>
2. Металлотioneины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов (обзор литературы) / Н.Н. Рыспекова, А.Н. Нурмухамбетов, М.К. Балабекова, А.А. Аканов // Вестник КазНМУ. 2014. № 1. С. 298-303. [Ryspekova NN, Nurmuchambetov AN, Balabekova MK, Akanov AA. Metallothioneins and their role in adaptation to damaging factors. Vestnik KazNMU. 2014;1:298-303. (*In Russ*)].
3. Мирошников С.В., Нотова С.В., Кван О.В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. № 12(131). С. 293-296. [Miroshnikov SV, Notova SV, Kvan OV. The features of adaptable reactions at persons with high and low normal level thyrotropic of the hormone, living in territory endemos on the craw. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011;12(131):293-296. (*In Russ*)].
4. Adams SV, Barrick B, Christophe EP, Shafer MM, et al. Genetic variation in metallothionein and metal-regulatory transcription factor 1 in relation to urinary cadmium, copper, and zinc. Toxicology and applied pharmacology. 2015;289(3):381-388. doi: 10.1016/j.taap.2015.10.024

5. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, Pincus MR, Sardana M, Henderson CJ, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. *The EMBO Journal*. 1999;18(5):1321-1334. doi:10.1093/emboj/18.5.1321
6. Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environmental Health Perspectives*. 2006;114(6):830-834. doi:10.1289/ehp.8763
7. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants: evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *J. Biol. Chem*. 1977;272(15):10004-10012. doi: 10.1074/jbc.272.15.10004
8. Amiard JC, Amiard-Triquet C, Barka S, Pellerin J, Rainbow PS. Metallothioneins in aquatic invertebrates: their role in metal detoxification and their use as biomarkers. *Aquat. Toxicol*. 2006;76(2):160-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.08.015>
9. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem. Pharmacol*. 2000;59(1):95-104. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00301-9](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00301-9)
10. Austin DW, Spolding B, Gondalia S, Shandley K, Palombo EA, Knowles S. Genetic variation associated with hypersensitivity to mercury. *Toxicol. Int*. 2014;21(3):236-241. doi: 10.4103/0971-6580.155327
11. Atrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2000;464(1):65-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(99\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(99)00167-9)
12. Bannon DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2003;284(1):C44-C50. doi:10.1152/ajpcell.00184.2002
13. Barcelos GRM, Grotto D, de Marco KC, Valentini J, Lengert A van H, de Oliveira AAS, Garcia SC, Braga GÜL, Schläwicke Engström K., Cólus IM de Syllos, Broberg K, Barbosa Jr F. Polymorphisms in glutathione-related genes modify mercury concentrations and antioxidant status in subjects environmentally exposed to methylmercury. *Sci. Total Environ*. 2013;463-464:319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.029>
14. Bousman CA, Potiriadis M, Everall IP, Gunn JM. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: a five-year prospective cohort study of primary care attendees. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet*. 2014;165B(1):68-76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209
15. Chen X, Lei L, Tian L, Zhu G, Jin T. Bone mineral density and polymorphisms in metallothionein 1A and 2A in a Chinese population exposed to cadmium. *Sci. Total Environ*. 2012;423:12-17. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.02.020
16. Christiansen L, Brasch-Andersen C, Bathum L, et al. A longitudinal study of the effect of *GSTT1* and *GSTM1* gene copy number on survival. *Mech. Ageing Dev*. 2006;127(7):597-599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.02.003>
17. Cole T, Li W, Richter R, Furlong C, Costa L. Inhibition of paraoxonase (PON1) by heavy metals. *Toxicol. Sci*. 2002;66(1-S):312.
18. Colpaert JV. Heavy metal pollution and genetic adaptations in ectomycorrhizal fungi. *British Mycological Society Symposia Series*. Academic Press. 2008;27:157-173. doi: [https://doi.org/10.1016/S0275-0287\(08\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0275-0287(08)80053-7)
19. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol*. 2005;69(4):541-550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.08.027>
20. Custodio HM, Broberg K, Wennberg M, Jansson JH, Vessby B, Hallmans G, Stegmayr B, Skerfving S. Polymorphisms in glutathione-related genes affect methylmercury retention. *Arch. Environ. Health*. 2004;59(11):588-595. doi: <https://doi.org/10.1080/00039890409603438>

21. Deakin S, Leviev I, Gomataschi M, et al. Enzymatically active paraoxanase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem.* 2002;277:4301-4308. doi: 10.1074/jbc.m107440200
22. Debord J, Bollinger JC, Merle L, Dantoine T. Inhibition of human serum arylesterase by metal chlorides. *J. Inorg. Biochem.* 2003;94(1-2):1-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00627-X](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00627-X)
23. Debost JC, Debost M, Grove J, Mors O, Hougaard D, Børglum A, Mortensen P, Petersen L. COMT Val158Met and MTHFR C677T moderate risk of schizophrenia in response to childhood adversity. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017;136(1):85-95. doi: 10.1111/acps.12761
24. Eisenstein RS, Bieming KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996;128(12):2295-2298. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2295>
25. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, Schümann K. Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in duodenum and ileum in vivo. *Toxicology.* 2011;284(1-3):7-11. doi: 10.1016/j.tox.2011.03.005
26. Engström KS, Broberg K, Concha G, Nermell B, Warholm M, Vahter M. Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina. *Environ. Health Perspect.* 2007;115(4):599-605. doi: 10.1289/ehp.9734
27. Engström KS, Strömberg U, Lundh T, Johansson I, Vessby B, Hallmans G, Skerfving S, Broberg K. Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury. *Environ. Health Perspect.* 2008;116(6):734-739. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10804>
28. Ferguson CJ, Wareing M, Delannoy M, Fenton R, McLarnon SJ, et al. Iron handling and gene expression of the divalent metal transporter, DMT1, in the kidney of the anemic Belgrade (b) rat. *Kidney Int.* 2003;64(5):1755-1764. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00274.x
29. Forma E, Krzeslak A, Wilkosz J, Jozwiak P, Szymczyk A, Rozanski W, M. Brys Metallothionein 2A genetic polymorphisms and risk of prostate cancer in a Polish population. *Cancer Genet.* 2012;205(9):432-435. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.05.005
30. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:835-844. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35353>
31. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomol. Engineering.* 2006;23(4):149-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2006.05.020>
32. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopolous N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. *Cytokine.* 2006;33(5):246-251. doi: 10.1016/j.cyto.2006.02.005
33. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo H, Zhao L, Knöpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth JA. DMT1: which metals does it transport? *Biol. Res.* 2006;39(1):79-85. doi: <https://doi.org/10.4067/S0716-97602006000100009>
34. Gaus T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-788. doi: 10.1182/blood-2003-03-0672
35. Gencer N, Arslan O. Purification human PON1Q192 and PON1R192 isoenzymes by hydrophobic interaction chromatography and investigation of the inhibition by metals. *J. Chromatogr.* 2009;877(3):134-140. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.11.037
36. Gholap PN, Kale DS, Krishnamurthi K, Sirothia AR, Kothekar MD. Screening the partial coding region of metallothionein isoform-2 gene in Zebu cattle. *Iranian journal of veterinary research.* 2016;17(3):155-159.
37. Gonzalvo MC, Gil F, Hernandez AF, Villanueva E, Pla A. Inhibition of paraoxanase activity in human liver microsomes by exposure to EDTA, metals and mercurial. *Chem. Biol. Interact.* 1997;105(3):169-179. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00046-X)
38. Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011;257(2):301-308. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.014

39. Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein-immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85346. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085346>
40. Gundacker C, Komarnicki G, Jagiello P, Gencikova A, Dahmen N, Wittmann KJ, Gencik M. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci. Total Environ*. 2007;385(1-3):37-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.033>
41. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*. 2002;22(11):3565-3576. doi: 10.1128/MCB.22.11.3565-3576.2002
42. Johansson K, Jarvliiden J, Gogvadze V. Multiple roles of microsomal glutathione transferase 1 in cellular protection: a mechanistic study. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(11):1638-1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.013>
43. Karban A, Feldman T, Waterman M, Leiba R, Efrati E. The association of the MTHFR C677T polymorphism with inflammatory bowel diseases in the Israeli Jewish population: an example of genetic heterogeneity. *Medicine*. 2016;95(51):e5611 doi: 10.1097/MD.0000000000005611
44. Kayaalti Z, Aliyev V, Söylemezoğlu T. The potential effect of metallothionein 2A- 5 A/G single nucleotide polymorphism on blood cadmium, lead, zinc and copper levels. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2011;256(1):1-7. doi: 10.1016/j.taap.2011.06.023
45. Kayaalti Z, Mergen G, Soylemezoglu T. Effect of metallothionein core promoter region polymorphism on cadmium, zinc and copper levels in autopsy kidney tissues from a Turkish population. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2010a;245(2):252-255. doi: 10.1016/j.taap.2010.03.007
46. Kayaalti Z, Söylemezoğlu T. The polymorphism of core promoter region on metallothionein 2A-metal binding protein in Turkish population. *Mol. Biol. Rep*. 2010;37(1):185-190. doi: 10.1007/s11033-009-9586-3
47. Khansakorn N, Wongwit W, Tharnpoophasiam P, Hengprasith B, Suwannathon L, Chanprasertyothin S, Sura T, Kaojareem S, Sritara P, Sirivarasai J. Genetic variations of glutathione s-transferase influence on blood cadmium concentration. *J. Toxicol*. 2012;2012:Article ID 356126:6 p. doi: 10.1155/2012/356126
48. Krężel A, Maret W. The functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *int. J. Mol. Sci*. 2017;18.(6):p. 1237 doi: 10.3390/ijms18061237
49. Krześlak A, Forma E, Chwatko G, Józwiak P, Szymczyk A, Wilkosz J, Różański W, Bryś M. Effect of metallothionein 2A gene polymorphism on allele-specific gene expression and metal content in prostate cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2013;268(3):278-285. doi: 10.1016/j.taap.2013.02.013
50. Krześlak A, Forma E, Józwiak P, Szymczyk A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Różański W, Bryś M. Metallothionein 2A genetic polymorphisms and risk of ductal breast cancer. *Clin. Exp. Med*. 2014;14(1):107-113. doi: 10.1007/s10238-012-0215-4
51. Lei L, Chang X, Rentschler G, Tian L, Zhu G, et al. A polymorphism in metallothionein 1A (MT1A) is associated with cadmium-related excretion of urinary beta 2-microglobulin. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2012;265(3):373-379. doi: 10.1016/j.taap.2012.09.006
52. Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):516-521. doi: 10.1161/01.atv.20.2.516
53. Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. An explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2935-2939. doi: 10.1161/01.atv.17.11.2935
54. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005;331(7524):1053. doi: 10.1136/bmj.38611.658947.55
55. Li A, Shi Y, Xu L, Zhang Y, Zhao H, Li Q, Zhao X, Cao X, Zheng H, He Y. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. *Medicine*. 2017;96(51):e9300. doi: 10.1097/MD.0000000000009300

56. Li WF, Pan MH, Chung MC, Ho CK, Chuang HY. Lead exposure is associated with decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity and genotypes. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(8):1233-1236. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.9163>
57. Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaran R, et al. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms. *Environ. Health Perspect* 2007;115(7):1081-1086. doi: 10.1289/ehp.10026
58. Littlejohn MD, Tiplady K, Fink TA., Lehnert K, Lopdell T, Johnson T, Couldrey C, Keehan M, et al. Sequence-based association analysis reveals an *MGST1* eQTL with pleiotropic effects on bovine milk. *Scientific Report.* 2016;6:25376:1-14. doi: 10.1038/srep25376
59. Luevano J, Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *Journal of Environmental Pathology Toxicol. Oncol.* 2014;33(3):183-194. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2014011075
60. Luo L, Li Y, Gao Y, Zhao L, Feng H, Wei W, Qiu C, He Q, Zhang Y, Fu S, Sun D. Association between arsenic metabolism gene polymorphisms and arsenic-induced skin lesions in individuals exposed to high-dose inorganic arsenic in northwest China. *Sci. Rep.* 2018;8(1):413. doi: 10.1038/s41598-017-18925-3
61. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005;289(6):G981-G986. doi: 10.1152/ajpgi.00363.2005
62. Mehus AA, Muhonen WW, Garrett SH, Somji S, Sens DA, Shabb JB. Quantitation of human metallothionein isoforms: a family of small, highly conserved, cysteine-rich proteins. *Mol. Cell. Proteom.* 2014;13(4):1020-1033. doi: 10.1074/mcp.M113.033373
63. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, Prchal JT. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2005;105(3):1337-1342. doi: 10.1182/blood-2004-07-2966
64. Morel F, Rauch C, Coles B, Le Ferrec E, Guillouzo A. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the hGSTA1 promoter. *Pharmacogenetics.* 2002;12(4):277-286.
65. Nakamura S, Kugiyama K, Sugiyama S, Miyamoto S, Koide S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Polymorphism in the 5'-flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105(25):2968-2973. doi: 10.1161/01.CIR.0000019739.66514.1E
66. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (*GST*) gene family. *Hum. Genomics.* 2004;1(6):460-464. doi: 10.1186/1479-7364-1-6-460
67. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics.* 2008;2(2):265-273. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S2746>
68. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab. Rev.* 2011;43(2):138-151. doi: 10.3109/03602532.2011.558093
69. Oda N, Sogawa C, Sogawa N, Onodera K, Furuta H, Yamamoto T. Metallothionein expression and localization in rat bone tissue after cadmium injection. *Toxicol. Lett.* 2001;123(2-3):143-150. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00387-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00387-3)
70. Oliveira AAS, de Souza MF, Lengert A van H, Camargo RBOG, et al. Genetic polymorphisms in glutathione (GSH-) related genes affect the plasmatic Hg/Whole blood Hg partitioning and the distribution between inorganic and methylmercury levels in plasma collected from a fish-eating population. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:940952:8 p. doi: 10.1155/2014/940952
71. Olivi L, Sisk J, Bressler J. Involvement of DMT1 in uptake of Cd in MDCK cells: role of protein kinase C. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281(3):C793-C800. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.3.c793
72. Pedersen MØ, Larsen A, Stoltenberg M, Penkowa M. The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2009;44(1):29-64. doi: 10.1016/j.proghi.2008.10.001

73. Pemble SE, Taylor JB. An evolutionary perspective on glutathione transferases inferred from class theta glutathione transferase cDNA. *Biochem. J.* 1992;287(3):957-963. doi: 10.1042/bj2870957
74. Peterson MG, Tanese N, Pugh BF, Tjian R. Functional domains and upstream activation properties of cloned human TATA-binding protein. *Science.* 1990;248(4963):1625-1630. doi: 10.1126/science.2363050
75. Pierce BL, Kibriya MG, Tong L, Jasmine F, Argos M, Roy S, Paul-Brutus R, Rahaman R, Rakibuz-Zaman M, Parvez F, Ahmed A, Quasem I, Hore SK, Alam S, Islam T, Slavkovich V, Gamble MV, Yunus M, Rahman M, Baron JA, Graziano JH, Ahsan H. Genome-wide association study identifies chromosome 10q24.32 variants associated with arsenic metabolism and toxicity phenotypes in Bangladesh. *PLoS Genet.* 2012;8(2):e1002522. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002522>
76. Pollack AZ, Sjaarda L, Ahrens KA, Mumford SL, Browne RW, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Association of cadmium, lead and mercury with paraoxonase 1 activity in women. *PLoS One.* 2014;9(3):e92152. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092152>
77. Pollak A, Mueller-Malesinska M, Lechowicz U, Skorka A, et al. MTHFR 677T is a strong determinant of the degree of hearing loss among polish males with postlingual sensorineural hearing impairment. *DNA and Cell Biology.* 2011;31(7):1267-1273. doi: 10.1089/dna.2012.1607
78. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Członkowska A. Polymorphisms of metal transporter genes DMT1 and ATP7A in Wilson's disease // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014;28(1):8-12. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.08.002
79. Qiao X, Ma ZY, Shao J, Bao WG, Xu JY, Qiang ZY, Lou JS. Biological evaluation of a cytotoxic 2-substituted benzimidazole copper(II) complex: DNA damage, antiproliferation and apoptotic induction activity in human cervical cancer cells. *BioMetals.* 2014;27(1):155-172. doi: 10.1007/s10534-013-9696-1
80. Raffa M, Jrad BBH, Khelil AH, Kerkeni A, Mechri A. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with schizophrenia: a case-control study in a Tunisian population. *Gene Rep.* 2016;4:249-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2016.07.007>
81. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxanase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem.* 2011;21:122-130. doi:10.11613/bm.2011.020
82. Raudenska M, Gumulec J, Podlaha O, Sztalmachova M, Babula P, Eckschlager T, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein polymorphisms in pathological processes. *Metallomics.* 2014;6(1):55-68. doi: 10.1039/c3mt00132f
83. Rayman MP Selenium and human health. *The Lancet.* 2012;379(9822):1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
84. Regunathan A, Glesne DA, Wilson AK, Song J, Nicolae D, Flores T, Bhattacharyya MH Microarray analysis of changes in bone cell gene expression early after cadmium gavage in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003;191(3):272-293. doi: [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00163-7)
85. Ren B, Liu M, Ni J, Tian J. Role of Selenoprotein F in protein folding and secretion: potential involvement in human disease. *Nutrients.* 2018;10(11):1619. doi: 10.3390/nu10111619
86. Sabolic I, Breljak D, Škarica M, Merak-Kramberger HC. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals.* 2010;23(5):897-926. doi: 10.1007/s10534-010-9351-z
87. Sakulsak N. Metallothionein: an overview on its metal homeostatic regulation in mammals. *Int J Morphol* 2012;30(3):1007-1012. doi: 10.4067/S0717-95022012000300039
88. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, Duyckaerts C, Sazdovitch V, Zhao L, Garrick LM. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(47):18578-18583. doi: 10.1073/pnas.0804373105
89. Srivastava S, Bhargava A. Genetic diversity and heavy metal stress in plants. *Genetic Diversity and Erosion in Plants.* 2015;7:189-223.
90. Starska K, Brys M, Forma E, Olszewski J, Pietkiewicz P, Lewy-Trenda I, et al. The effect of metallothionein 2A core promoter region single-nucleotide polymorphism on accumulation of toxic metals

in sinonasal inverted papilloma tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015;285(3):187-197. doi: 10.1016/j.taap.2015.04.008

91. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol. Lett.* 2000;112:357-363. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(99\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00230-1)

92. Ullio C, Brunk UT, Urani C, Melchiorretto P, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy.* 2015;11(12):2184-2198. doi: 10.1080/15548627.2015.1106662

93. Wahlberg K, Love TM, Pineda D, Engstrom K, Watson GE, Thurston SW, Yeates AJ, Mulhern MS, McSorley EM, Strain JJ, Smith TH, Davidson PW, Shamlaye CF, Myers GJ, Rand MD, van Wijngaarden E, Broberg K. Maternal polymorphisms in glutathione-related genes are associated with maternal mercury concentrations and early child neurodevelopment in a population with a fish-rich diet. *Environ. Int.* 2018;115:142-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.015>

94. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu Z.H, Zhang X.A, Li QP, et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(6):656-657. doi: 10.1371/journal.pone.0065657

95. Whitbread AK, Tetlow N, Eyre HJ, Sutherland GR, Board PG. Characterisation of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2003;13(3):131-144. doi: 10.1097/01.fpc.0000054062.98065.6e

96. Wlodarczyk BJ, Zhu H, Finnell RH. *Mthfr* gene ablation enhances susceptibility to arsenic prenatal toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014;275(1):22-27. doi: 10.1016/j.taap.2013.12.014

97. Xia Y, Li J, Ren W, Feng Z, Huang R, Yin Y. Transcriptomic analysis on responses of the liver and kidney of finishing pigs fed cadmium contaminated rice. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2018;98(8):2964-2972. doi: 10.1002/jsfa.8793

98. Yuniastuti A, Susanti R, Mustikaningtyas D. Polymorphism of glutamate-cysteine ligase subunit catalytic (GCLC) gene in pulmonary tuberculosis patients. *Pak. J. Biol. Sci.* 2017;20(8):397-402. doi: 10.3923/pjbs.2017.397.402

99. Zhao J. Flavonoid transport mechanisms: how to go, and with whom. *Trends Plant Sci.* 2015;20(9):576-585. doi: 10.1016/j.tplants.2015.06.007

100. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, Haile DJ, Vogel W, Weiss G. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1412-1419. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.24033>

References

1. Kutuyakov VA, Salmina AB. Metallothioneins as sensors and regulators of metal exchange in cells. *Bulletin of Siberian medicine.* 2014;13(3):91-99. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-3-91-99>

2. Ryspekova NN, Nurmukhambetov AN, Balabekova MK, Akanov AA. Metallothioneins and their role in adaptation to the action of damaging factors (literature review). *Bulletin of KazNMU.* 2014;1:298-303.

3. Miroshnikov SV, Notova SV, Kvan OV. Features of adaptive reactions of individuals with highly and low-normal levels of thyreotrophin living in an endemic goiter area. *Vestnik of Orenburg State University.* 2011;12(131):293-296.

4. Adams SV, Barrick B, Christophe EP, Shafer MM, et al. Genetic variation in metallothionein and metal-regulatory transcription factor 1 in relation to urinary cadmium, copper, and zinc. *Toxicology and applied pharmacology.* 2015;289(3):381-388. doi: 10.1016/j.taap.2015.10.024

5. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, Pincus MR, Sardana M, Henderson CJ, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. *The EMBO Journal.* 1999;18(5):1321-1334. doi:10.1093/emboj/18.5.1321

6. Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environmental Health Perspectives*. 2006;114(6):830-834. doi:10.1289/ehp.8763
7. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants: evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *J. Biol. Chem*. 1977;272(15):10004-10012. doi: 10.1074/jbc.272.15.10004
8. Amiard JC, Amiard-Triquet C, Barka S, Pellerin J, Rainbow PS. Metallothioneins in aquatic invertebrates: their role in metal detoxification and their use as biomarkers. *Aquat. Toxicol*. 2006;76(2):160-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.08.015>
9. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem. Pharmacol*. 2000;59(1):95-104. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00301-9](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00301-9)
10. Austin DW, Spolding B, Gondalia S, Shandley K, Palombo EA, Knowles S. Genetic variation associated with hypersensitivity to mercury. *Toxicol. Int*. 2014;21(3):236-241. doi: 10.4103/0971-6580.155327
11. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2000;464(1):65-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(99\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(99)00167-9)
12. Bannon DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2003;284(1):C44-C50. doi:10.1152/ajpcell.00184.2002
13. Barcelos GRM, Grotto D, de Marco KC, Valentini J, Lengert A van H, de Oliveira AAS, Garcia SC, Braga GÚL, Schläwicke Engström K., Cólus IM de Syllos, Broberg K, Barbosa Jr F. Polymorphisms in glutathione-related genes modify mercury concentrations and antioxidant status in subjects environmentally exposed to methylmercury. *Sci. Total Environ*. 2013;463-464:319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.029>
14. Bousman CA, Potiriadis M, Everall IP, Gunn JM. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: a five-year prospective cohort study of primary care attendees. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet*. 2014;165B(1):68-76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209
15. Chen X, Lei L, Tian L, Zhu G, Jin T. Bone mineral density and polymorphisms in metallothionein 1A and 2A in a Chinese population exposed to cadmium. *Sci. Total Environ*. 2012;423:12-17. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.02.020
16. Christiansen L, Brasch-Andersen C, Bathum L, et al. A longitudinal study of the effect of *GSTT1* and *GSTM1* gene copy number on survival. *Mech.Ageing Dev*. 2006;127(7):597-599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.02.003>
17. Cole T, Li W, Richter R, Furlong C, Costa L. Inhibition of paraoxonase (PON1) by heavy metals. *Toxicol. Sci*. 2002;66(1-S):312.
18. Colpaert JV. Heavy metal pollution and genetic adaptations in ectomycorrhizal fungi. *British Mycological Society Symposia Series*. Academic Press. 2008;27:157-173. doi: [https://doi.org/10.1016/S0275-0287\(08\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0275-0287(08)80053-7)
19. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol*. 2005;69(4):541-550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.08.027>
20. Custodio HM, Broberg K, Wennberg M, Jansson JH, Vessby B, Hallmans G, Stegmayr B, Skerfving S. Polymorphisms in glutathione-related genes affect methylmercury retention. *Arch. Environ. Health*. 2004;59(11):588-595. doi: <https://doi.org/10.1080/00039890409603438>
21. Deakin S, Leviev I, Gomataschi M, et al. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem*. 2002;277:4301-4308. doi: 10.1074/jbc.m107440200
22. Debord J, Bollinger JC, Merle L, Dantoine T. Inhibition of human serum arylesterase by metal chlorides. *J. Inorg. Biochem*. 2003;94(1-2):1-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00627-X](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00627-X)

23. Debost JC, Debost M, Grove J, Mors O, Hougaard D, Børghlum A, Mortensen P, Petersen L. COMT Val158Met and MTHFR C677T moderate risk of schizophrenia in response to childhood adversity. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017;136(1):85-95. doi: 10.1111/acps.12761
24. Eisenstein RS, Bieming KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996;128(12):2295-2298. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2295>
25. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, Schümann K. Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in duodenum and ileum in vivo. *Toxicology.* 2011;284(1-3):7-11. doi: 10.1016/j.tox.2011.03.005
26. Engström KS, Broberg K, Concha G, Nermell B, Warholm M, Vahter M. Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina. *Environ. Health Perspect.* 2007;115(4):599-605. doi: 10.1289/ehp.9734
27. Engström KS, Strömberg U, Lundh T, Johansson I, Vessby B, Hallmans G, Skerfving S, Broberg K. Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury. *Environ. Health Perspect.* 2008;116(6):734-739. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10804>
28. Ferguson CJ, Wareing M, Delannoy M, Fenton R, McLarnon SJ, et al. Iron handling and gene expression of the divalent metal transporter, DMT1, in the kidney of the anemic Belgrade (b) rat. *Kidney Int.* 2003;64(5):1755-1764. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00274.x
29. Forma E, Krzeslak A, Wilkosz J, Jozwiak P, Szymczyk A, Rozanski W, M. Brys Metallothionein 2A genetic polymorphisms and risk of prostate cancer in a Polish population. *Cancer Genet.* 2012;205(9):432-435. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.05.005
30. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:835-844. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35353>
31. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomol. Engineering.* 2006;23(4):149-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2006.05.020>
32. Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, Konstantopolous N, Pagnon J, Feng HC, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. *Cytokine.* 2006;33(5):246-251. doi: 10.1016/j.cyto.2006.02.005
33. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo H, Zhao L, Knöpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth JA. DMT1: which metals does it transport? *Biol. Res.* 2006;39(1):79-85. doi: <https://doi.org/10.4067/S0716-97602006000100009>
34. Gaus T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-788. doi: 10.1182/blood-2003-03-0672
35. Gencer N, Arslan O. Purification human PON1Q192 and PON1R192 isoenzymes by hydrophobic interaction chromatography and investigation of the inhibition by metals. *J. Chromatogr.* 2009;877(3):134-140. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.11.037
36. Gholap PN, Kale DS, Krishnamurthi K, Sirothia AR, Kothekar MD. Screening the partial coding region of metallothionein isoform-2 gene in Zebu cattle. *Iranian journal of veterinary research.* 2016;17(3):155-159.
37. Gonzalvo MC, Gil F, Hernandez AF, Villanueva E, Pla A. Inhibition of paraoxonase activity in human liver microsomes by exposure to EDTA, metals and mercurial. *Chem. Biol. Interact.* 1997;105(3):169-179. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00046-X)
38. Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011;257(2):301-308. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.014
39. Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein-immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85346. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085346>
40. Gundacker C, Komarnicki G, Jagiello P, Gencikova A, Dahmen N, Wittmann KJ, Gencik M. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci. Total Environ.* 2007;385(1-3):37-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.033>

41. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol.* 2002;22(11):3565-3576. doi: 10.1128/MCB.22.11.3565-3576.2002
42. Johansson K, Jarvliden J, Gogvadze V. Multiple roles of microsomal glutathione transferase 1 in cellular protection: a mechanistic study. *Free Radical Biology and Medicine.* 2010;49(11):1638-1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.013>
43. Karban A, Feldman T, Waterman M, Leiba R, Efrati E. The association of the MTHFR C677T polymorphism with inflammatory bowel diseases in the Israeli Jewish population: an example of genetic heterogeneity. *Medicine.* 2016;95(51):e5611 doi: 10.1097/MD.0000000000005611
44. Kayaalti Z, Aliyev V, Söylemezoğlu T. The potential effect of metallothionein 2A– 5 A/G single nucleotide polymorphism on blood cadmium, lead, zinc and copper levels. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011;256(1):1-7. doi: 10.1016/j.taap.2011.06.023
45. Kayaalti Z, Mergen G, Soylemezoğlu T. Effect of metallothionein core promoter region polymorphism on cadmium, zinc and copper levels in autopsy kidney tissues from a Turkish population. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010a;245(2):252-255. doi: 10.1016/j.taap.2010.03.007
46. Kayaalti Z, Söylemezoğlu T. The polymorphism of core promoter region on metallothionein 2A-metal binding protein in Turkish population. *Mol. Biol. Rep.* 2010;37(1):185-190. doi: 10.1007/s11033-009-9586-3
47. Khansakorn N, Wongwit W, Tharnpoophasiam P, Hengprasith B, Suwannathon L, Chanprasertyothin S, Sura T, Kaojarern S, Sritara P, Sirivarasai J. Genetic variations of glutathione s-transferase influence on blood cadmium concentration. *J. Toxicol.* 2012;2012:Article ID 356126:6 p. doi: 10.1155/2012/356126
48. Krężel A, Maret W. The functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *int. J. Mol. Sci.* 2017;18.(6):p. 1237 doi: 10.3390/ijms18061237
49. Krześlak A, Forma E, Chwatko G, Józwiak P, Szymczyk A, Wilkosz J, Róžański W, Bryś M. Effect of metallothionein 2A gene polymorphism on allele-specific gene expression and metal content in prostate cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;268(3):278-285. doi: 10.1016/j.taap.2013.02.013
50. Krześlak A, Forma E, Józwiak P, Szymczyk A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Róžański W, Bryś M. Metallothionein 2A genetic polymorphisms and risk of ductal breast cancer. *Clin. Exp. Med.* 2014;14(1):107-113. doi: 10.1007/s10238-012-0215-4
51. Lei L, Chang X, Rentschler G, Tian L, Zhu G, et al. A polymorphism in metallothionein 1A (MT1A) is associated with cadmium-related excretion of urinary beta 2-microglobulin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;265(3):373-379. doi: 10.1016/j.taap.2012.09.006
52. Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):516-521. doi: 10.1161/01.atv.20.2.516
53. Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. An explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):2935-2939. doi: 10.1161/01.atv.17.11.2935
54. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ.* 2005;331(7524):1053. doi: 10.1136/bmj.38611.658947.55
55. Li A, Shi Y, Xu L, Zhang Y, Zhao H, Li Q, Zhao X, Cao X, Zheng H, He Y. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. *Medicine.* 2017;96(51):e9300. doi: 10.1097/MD.0000000000009300
56. Li WF, Pan MH, Chung MC, Ho CK, Chuang HY. Lead exposure is associated with decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity and genotypes. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(8):1233-1236. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.9163>
57. Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaran R, et al. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms. *Environ. Health Perspect* 2007;115(7):1081-1086. doi: 10.1289/ehp.10026

58. Littlejohn MD, Tiplady K, Fink TA., Lehnert K, Lopdell T, Johnson T, Couldrey C, Keehan M, et al. Sequence-based association analysis reveals an *MGST1* eQTL with pleiotropic effects on bovine milk. *Scientific Report*. 2016;6:25376:1-14. doi: 10.1038/srep25376
59. Luevano J, Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *Journal of Environmental Pathology Toxicol. Oncol.* 2014;33(3):183-194. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2014011075
60. Luo L, Li Y, Gao Y, Zhao L, Feng H, Wei W, Qiu C, He Q, Zhang Y, Fu S, Sun D. Association between arsenic metabolism gene polymorphisms and arsenic-induced skin lesions in individuals exposed to high-dose inorganic arsenic in northwest China. *Sci. Rep.* 2018;8(1):413. doi: 10.1038/s41598-017-18925-3
61. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005;289(6):G981-G986. doi: 10.1152/ajpgi.00363.2005
62. Mehus AA, Muhonen WW, Garrett SH, Somji S, Sens DA, Shabb JB. Quantitation of human metallothionein isoforms: a family of small, highly conserved, cysteine-rich proteins. *Mol. Cell. Proteom.* 2014;13(4):1020-1033. doi: 10.1074/mcp.M113.033373
63. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, Prchal JT. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood*. 2005;105(3):1337-1342. doi: 10.1182/blood-2004-07-2966
64. Morel F, Rauch C, Coles B, Le Ferrec E, Guillouzo A. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the hGSTA1 promoter. *Pharmacogenetics*. 2002;12(4):277-286.
65. Nakamura S, Kugiyama K, Sugiyama S, Miyamoto S, Koide S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H. Polymorphism in the 5'-flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(25):2968-2973. doi: 10.1161/01.CIR.0000019739.66514.1E
66. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (*GST*) gene family. *Hum. Genomics*. 2004;1(6):460-464. doi: 10.1186/1479-7364-1-6-460
67. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics*. 2008;2(2):265-273. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S2746>
68. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab. Rev.* 2011;43(2):138-151. doi: 10.3109/03602532.2011.558093
69. Oda N, Sogawa C, Sogawa N, Onodera K, Furuta H, Yamamoto T. Metallothionein expression and localization in rat bone tissue after cadmium injection. *Toxicol. Lett.* 2001;123(2-3):143-150. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00387-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00387-3)
70. Oliveira AAS, de Souza MF, Lengert A van H, Camargo RBOG, et al. Genetic polymorphisms in glutathione (GSH-) related genes affect the plasmatic Hg/Whole blood Hg partitioning and the distribution between inorganic and methylmercury levels in plasma collected from a fish-eating population. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:940952:8 p. doi: 10.1155/2014/940952
71. Olivi L, Sisk J, Bressler J. Involvement of DMT1 in uptake of Cd in MDCK cells: role of protein kinase C. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281(3):C793-C800. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.3.c793
72. Pedersen MØ, Larsen A, Stoltenberg M, Penkowa M. The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2009;44(1):29-64. doi: 10.1016/j.proghi.2008.10.001
73. Pemble SE, Taylor JB. An evolutionary perspective on glutathione transferases inferred from class theta glutathione transferase cDNA. *Biochem. J.* 1992;287(3):957-963. doi: 10.1042/bj2870957
74. Peterson MG, Tanese N, Pugh BF, Tjian R. Functional domains and upstream activation properties of cloned human TATA-binding protein. *Science*. 1990;248(4963):1625-1630. doi: 10.1126/science.2363050
75. Pierce BL, Kibriya MG, Tong L, Jasmine F, Argos M, Roy S, Paul-Brutus R, Rahaman R, Rakibuz-Zaman M, Parvez F, Ahmed A, Quasem I, Hore SK, Alam S, Islam T, Slavkovich V, Gamble MV,

Yunus M, Rahman M, Baron JA, Graziano JH, Ahsan H. Genome-wide association study identifies chromosome 10q24.32 variants associated with arsenic metabolism and toxicity phenotypes in Bangladesh. *PLoS Genet.* 2012;8(2):e1002522. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002522>

76. Pollack AZ, Sjaarda L, Ahrens KA, Mumford SL, Browne RW, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Association of cadmium, lead and mercury with paraoxonase 1 activity in women. *PLoS One.* 2014;9(3):e92152. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092152>

77. Pollak A, Mueller-Malesinska M, Lechowicz U, Skorka A, et al. MTHFR 677T is a strong determinant of the degree of hearing loss among polish males with postlingual sensorineural hearing impairment. *DNA and Cell Biology.* 2011;31(7):1267-1273. doi: 10.1089/dna.2012.1607

78. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Członkowska A. Polymorphisms of metal transporter genes DMT1 and ATP7A in Wilson's disease/ // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014;28(1):8-12. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.08.002

79. Qiao X, Ma ZY, Shao J, Bao WG, Xu JY, Qiang ZY, Lou JS. Biological evaluation of a cytotoxic 2-substituted benzimidazole copper(II) complex: DNA damage, antiproliferation and apoptotic induction activity in human cervical cancer cells. *BioMetals.* 2014;27(1):155-172. doi: 10.1007/s10534-013-9696-1

80. Raffa M, Jrad BBH, Khelil AH, Kerkeni A, Mechri A. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with schizophrenia: a case-control study in a Tunisian population. *Gene Rep.* 2016;4:249-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2016.07.007>

81. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxanase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem.* 2011;21:122-130. doi:10.11613/bm.2011.020

82. Raudenska M, Gumulec J, Podlaha O, Sztalmachova M, Babula P, Eckschlager T, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein polymorphisms in pathological processes. *Metallomics.* 2014;6(1):55-68. doi: 10.1039/c3mt00132f

83. Rayman MP Selenium and human health. *The Lancet.* 2012;379(9822):1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9

84. Regunathan A, Glesne DA, Wilson AK, Song J, Nicolae D, Flores T, Bhattacharyya MH Microarray analysis of changes in bone cell gene expression early after cadmium gavage in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003;191(3):272-293. doi: [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00163-7)

85. Ren B, Liu M, Ni J, Tian J. Role of Selenoprotein F in protein folding and secretion: potential involvement in human disease. *Nutrients.* 2018;10(11):1619. doi: 10.3390/nu10111619

86. Sabolic I, Breljak D, Škarica M, Merak-Kramberger HC. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals.* 2010;23(5):897-926. doi: 10.1007/s10534-010-9351-z

87. Sakulsak N. Metallothionein: an overview on its metal homeostatic regulation in mammals. *Int J Morphol* 2012;30(3):1007-1012. doi: 10.4067/S0717-95022012000300039

88. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, Duyckaerts C, Sazdovitch V, Zhao L, Garrick LM. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(47):18578-18583. doi: 10.1073/pnas.0804373105

89. Srivastava S, Bhargava A. Genetic diversity and heavy metal stress in plants. *Genetic Diversity and Erosion in Plants.* 2015;7:189-223.

90. Starska K, Brys M, Forma E, Olszewski J, Pietkiewicz P, Lewy-Trenda I, et al. The effect of metallothionein 2A core promoter region single-nucleotide polymorphism on accumulation of toxic metals in sinonasal inverted papilloma tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015;285(3):187-197. doi: 10.1016/j.taap.2015.04.008

91. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol. Lett.* 2000;112:357-363. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(99\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00230-1)

92. Ullio C, Brunk UT, Urani C, Melchiorretto P, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy.* 2015;11(12):2184-2198. doi: 10.1080/15548627.2015.1106662

93. Wahlberg K, Love TM, Pineda D, Engstrom K, Watson GE, Thurston SW, Yeates AJ, Mulhern MS, McSorley EM, Strain JJ, Smith TH, Davidson PW, Shamlaye CF, Myers GJ, Rand MD, van Wijngaarden E, Broberg K. Maternal polymorphisms in glutathione-related genes are associated with maternal mercury concentrations and early child neurodevelopment in a population with a fish-rich diet. *Environ. Int.* 2018;115:142-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.015>
94. Wang Y, Yang X, Zheng Y, Wu Z.H, Zhang X.A, Li QP, et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(6):656-657. doi: 10.1371/journal.pone.0065657
95. Whitbread AK, Tetlow N, Eyre HJ, Sutherland GR, Board PG. Characterisation of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2003;13(3):131-144. doi: 10.1097/01.fpc.0000054062.98065.6e
96. Wlodarczyk BJ, Zhu H, Finnell RH. *Mthfr* gene ablation enhances susceptibility to arsenic prenatal toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014;275(1):22-27. doi: 10.1016/j.taap.2013.12.014
97. Xia Y, Li J, Ren W, Feng Z, Huang R, Yin Y. Transcriptomic analysis on responses of the liver and kidney of finishing pigs fed cadmium contaminated rice. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2018;98(8):2964-2972. doi: 10.1002/jsfa.8793
98. Yuniastuti A, Susanti R, Mustikaningtyas D. Polymorphism of glutamate-cysteine ligase subunit catalytic (GCLC) gene in pulmonary tuberculosis patients. *Pak. J. Biol. Sci.* 2017;20(8):397-402. doi: 10.3923/pjbs.2017.397.402
99. Zhao J. Flavonoid transport mechanisms: how to go, and with whom. *Trends Plant Sci.* 2015;20(9):576-585. doi: 10.1016/j.tplants.2015.06.007
100. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, Haile DJ, Vogel W, Weiss G. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1412-1419. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.24033>

Тарасова Екатерина Ивановна, младший научный сотрудник, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, 9 Января, 29; магистр I курса химико-биологического факультета, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13

Нотова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, 9 Января, 29, e-mail: vnims.or@mail.ru; профессор кафедры биохимии и микробиологии, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13

Момчилович Берислав, доктор медицинских наук, Институт исследований и развития устойчивых экосистем, Srebrnjak 59, 10 000 Zagreb, Croatia (Загреб, Хорватия)

Ларюшина Инара Эксендеровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института биоэлементологии, Оренбургский государственный университет, 460018, г. Оренбург, пр. Победы, 13, e-mail: inhip@mail.ru

Поступила в редакцию 11 июня 2019 г.; принята после решения редколлегии 17 июня 2019 г.; опубликована 28 июня 2019 года / Received: 11 June 2019; Accepted: 17 June 2019; Published: 28 June 2019