

Профессиональный хронический бронхит: роль полиморфных вариантов генов ферментов-антиоксидантов в формировании предрасположенности к заболеванию

1 – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа;

2 – ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г. Уфы;

3 – Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

L.Z.Akhmadishina, G.F.Korytina, O.V.Kochetova, S.R.Mingazova, A.B.Bakirov, T.V.Viktorova

Occupational chronic bronchitis: the role of polymorphic variants of antioxidant enzyme genes for susceptibility to the disease

Summary

Distributions of alleles and genotypes of GSTP1 Ile105Val and Ala114Val, CAT C(-262)T and C1167T, NQO1 C609T and C465T, GPX1 Pro197Leu, GSTM1, GSTT1 polymorphic loci have been studied in patients with occupational chronic bronchitis and in healthy workers. No statistically significant difference was determined in distribution of alleles and genotypes of GSTP1 Ala114Val, CAT C(-262)T and C1167T, NQO1 C609T, GPX1 Pro197Leu, GSTM1, GSTT1 polymorphisms between these groups. Polymorphic marker NQO1 C465T was associated with higher risk of occupational chronic bronchitis (OR = 3.68; CI 95 %: 1.68-8.31) suggesting involvement of this gene in development of this pathology.

Резюме

Изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов Ile105Val и Ala114Val гена GSTP1, C(-262)T и C1167T гена CAT, C609T и C465T гена NQO1, Pro197Leu гена GPX1 и делеционных локусов генов GSTM1, GSTT1 в группе больных профессиональным хроническим бронхитом и в группе здоровых рабочих. Нами не выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов полиморфизмов Ala114Val гена GSTP1, C(-262)T и C1167T гена CAT, C609T гена NQO1, Pro197Leu гена GPX1 и делеций генов GSTM1, GSTT1 между исследуемыми группами. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера C465T гена NQO1 с повышенным риском развития профессионального хронического бронхита (отношение шансов – 3,68, 95%-ный доверительный интервал – 1,68-8,31), что свидетельствует о вовлеченности данного гена и его белкового продукта в патогенез заболевания.

Проблема заболеваемости профессиональным хроническим бронхитом в Республике Башкортостан – промышленном регионе с довольно сложной экологической ситуацией – занимает не последнее место. Концентрация нефтехимических и химических производств, предприятий металлообрабатывающей и горнодобывающей промышленности на территории крупных городов республики способствовали загрязнению окружающей среды и усугублению экологической нагрузки на население. Сложившаяся экологическая ситуация создает реальную основу для увеличения генетического груза популяций человека, роста заболеваемости профессиональными и экологозависимыми патологиями органов дыхания. Исследования последних лет показывают, что свободнорадикальное окисление играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких, в том числе и профессионально обусловленных [1]. Легкие наиболее уязвимы в отношении окислительного повреждения, т. к. непосредственно подвергаются действию кислорода, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе. На ткань легких прямо воздействуют оксиданты, образующиеся при курении. В организме значительные количества свободных радикалов продуцируют фагоцитирующие клетки при

взаимодействии с возбудителями инфекции, иммунными комплексами или пылевыми частицами [2].

В связи с этим особый интерес представляет изучение системы антиоксидантной защиты клеток респираторного тракта [2, 3]. Особая роль здесь принадлежит системе ферментативных антиоксидантов, к которым относятся супероксиддисмутаза (SOD), катализирующая реакцию дисмутации O_2^- в перекись водорода, каталаза (CAT), разлагающая перекись водорода, глутатион-зависимые пероксидазы (GPX) и трансферазы (GSTs), гем-оксигеназа. Эти ферменты прерывают цепь свободнорадикальных реакций посредством снижения концентрации свободных радикалов, инициирующих этот процесс. Ферменты-антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленного против активных форм кислорода (АФК), специфичностью клеточной и органной локализации. Поскольку известно, что уровень активности ферментативных антиоксидантов генетически запрограммирован [4, 5], важным представляется выявление взаимосвязи между полиморфными вариантами генов антиоксидантной защиты и формированием индивидуальной предрасположенности к заболеванию.

Цель нашего исследования заключалась в поиске молекулярно-генетических маркеров развития профессионального хронического бронхита, вызванного воздействием производственных факторов на основе изучения полиморфизма генов ферментов антиоксидантной защиты: глутатион-S-трансфераз (GSTP1, GSTT1, GSTM1), каталазы (CAT), НАДФ(Н)-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1), глутатионпероксидазы 1 (GPX1).

Материалы и методы

В работе исследованы образцы ДНК 122 больных профессиональным хроническим бронхитом, которые состоят на учете и проходят ежегодный осмотр и лечение в ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г. Уфы. Анализ исследуемой выборки показал, что все обследованные больные являются рабочими с большим стажем (табл. 1). По профессиональному составу основную массу первичных больных составили: электрогазосварщики ($n = 31$; 25,4 %); рабочие горнообогатительных комбинатов – проходчики, взрывники, крепильщики, бурильщики, горнорабочие ($n = 15$; 12,3 %); машинисты бульдозеров, экскаваторов, буровых станков ($n = 10$; 8,2 %); аппаратчики ($n = 7$; 5,7 %); шлифовальщики ($n = 6$; 4,9 %); обрушники ($n = 4$; 2,8 %); операторы ($n = 3$; 2,5 %); формовщики ($n = 3$; 2,5 %); прессовщики ($n = 2$; 1,6 %); дробильщики ($n = 2$; 1,6 %) и представители других, более редких, профессий ($n = 28$; 22,9 %).

В качестве группы сравнения были обследованы здоровые рабочие с большим стажем ($n = 166$) следующих профессий: электрогазосварщики ($n = 42$; 25,3 %); машинисты ПДМ, буровых и насосных установок, экскаватора и электровоза, разрушения негабаритной горной массы ($n = 66$; 39,8 %); проходчики ($n = 19$; 11,5 %); крепильщики ($n = 17$; 10,2 %); взрывники ($n = 12$; 7,2 %); горные мастера ($n = 10$; 6 %). Более подробная характеристика групп больных и здоровых рабочих приведена в табл. 1.

Анализ полиморфных локусов генов GSTP1 (Pе105Val, Ala114Val), CAT (-262 C/T, 1167C/T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (C465T, C609T) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе производства компании "ДНК-технология" с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* в стандартных условиях. Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили ферментами BsoMAI, BstFNI, SmaI, BstXI, BstDEI, MspI, HinfI производства "Сибэнзим" (Россия) и *Fermentas*. Делеционный полиморфизм генов GSTM1 (Del), GSTT1 (Del) исследовали в стандартных условиях по ранее описанной методике [6, 7]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей изученных полиморфизмов были приведены ранее в работах [6–14]. Продукты гидролиза анализировали с помощью электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле. Гель окрашивали 0,5%-ным раствором этидиума бромидом и визуализировали на трансиллюминаторе.

Таблица 1
Характеристика исследованных групп

| | Больные | Здоровые рабочие |
|---|-------------------|-------------------|
| Мужчины, n (%) | 87 (71,31) | 158 (95,18) |
| Женщины, n (%) | 35 (28,69) | 8 (4,82) |
| Возраст, лет, $M \pm m$ | 55,69 \pm 9,46 | 43,61 \pm 6,99 |
| Стаж работы во вредных условиях труда, лет, $M \pm m$ | 22,20 \pm 8,31 | 16,57 \pm 6,77 |
| Превышение ПДК, раз, $M \pm m$ | 7,52 \pm 13,17 | – |
| Индекс курения (PY), $M \pm m$ | 19,97 \pm 12,32 | 18,62 \pm 12,55 |
| Курильщики / бывшие курильщики, n (%) | 37 (30,33) | 104 (62,65) |
| Некурящие, n (%) | 85 (69,67) | 62 (37,35) |
| ОФВ ₁ , $M \pm m$ | 51,26 \pm 18,61 | – |
| ФЖЕЛ, $M \pm m$ | 51,24 \pm 17,59 | – |
| ЖЕЛ, $M \pm m$ | 48,16 \pm 14,98 | – |
| Всего, n | 122 | 166 |

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам при помощи программы BIOSYS-2 [15]. Отклонений от равновесия Харди–Вайнберга в изученных группах не наблюдалось. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых индивидов оценивали по тесту χ^2 при помощи программы BIOSTAT (*Primer of Biostatistics version 4.03*). Ассоциацию с развитием профессионального хронического бронхита выявляли, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исключения ошибки 1-го типа вводили поправку на множественность сравнений: значение p умножали на количество попарных сравнений и получали новое значение p_{cor} . Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов (ОШ):

$$ОШ = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Доверительный интервал для относительного риска рассчитывали по стандартным формулам в программе BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфизма протяженной делеции гена GSTM1 в группах больных профессиональным бронхитом и здоровых рабочих достоверных различий не показал ($\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,69$). Частота делеции колебалась от 47,98 % у больных до 43,98 % у здоровых рабочих (табл. 2). Сравнительный анализ частоты генотипов гена GSTT1 между группами

больных и здоровых рабочих статистически достоверных различий между группами не выявил ($\chi^2 = 1,13$; $df = 1$; $p = 0,29$). Необходимо отметить, что частота нулевого генотипа в группе больных достигала 25,41 %, тогда как среди здоровых рабочих его частота составила 19,35 % (табл. 2).

В то же время, в литературе имеются сведения о значимости и вовлеченности изученных полиморфизмов в развитие ряда заболеваний органов дыхательной системы. Метаанализ 130 исследований, проведенный *Z.Ye et al* и включавший данные 23 452 больных раком легкого и 30 397 здоровых индивидов, показал, что 0-й генотип гена GSTM1 повышает риск развития рака легкого в 1,18 раз, а 0-й генотип гена GSTT1 – в 1,09 раз [16]. Исследования профессионально обусловленной патологии органов дыхания весьма немногочисленны. Так, *B.Yucesoy et al.*, проводя ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов-антиоксидантов с развитием прогрессирующего фиброза у шахтеров, достоверных различий в распространенности 0-го генотипа гена GSTT1 между группами больных и здоровых не выявили [17]. *Г.В.Пай и др.* установили наличие ассоциации между тяжестью течения профессионального бронхита и 0-м генотипом гена GSTM1 [18], тогда как в нашей выборке такая связь не была обнаружена.

Были проанализированы 2 полиморфных маркера гена GSTP1: Ile105Val (A313G) и Ala114Val (C341T). Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов между группами больных профессиональным бронхитом и здоровыми рабочими по полиморфному локусу Ile105Val гена GSTP1 ($\chi^2 = 10,16$; $df = 2$; $p = 0,006$) (табл. 2). Гетерозиготный генотип Ile/Val локуса Ile105Val гена GSTP1 достоверно чаще встречался в группе здоровых рабочих (45,18 %), тогда как в группе больных профессиональным бронхитом частота его составила 29,57 % ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$; $p_{\text{кор}} = 0,02$; ОШ = 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,30–0,87). В то же время частота мутантного гомозиготного генотипа Val/Val была повышена в группе больных профессиональным бронхитом до 10,43 % по сравнению с группой здоровых рабочих, где это значение составило 3,61 % ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,04$; $p_{\text{кор}} = 0,08$).

При сравнении выборки больных хроническим бронхитом с группой здоровых рабочих по полиморфному локусу Ala114Val гена GSTP1 достоверные различия в распределении частот генотипов не были обнаружены ($\chi^2 = 2,31$; $df = 2$; $p = 0,32$), как показано в табл. 2. Глутатион-S-трансферазам, особенно GSTP1, которая составляет 90 % от всего пула легочных глутатион-S-трансфераз [19], отводится ведущая роль при защите тканей респираторного тракта от повреждающего воздействия свободных радикалов.

Данные литературы, касающиеся ассоциации полиморфных вариантов гена GSTP1 с хроническими многофакторными заболеваниями, довольно противоречивы. Так, *B.Yucesoy et al.* не обнаружили ассоциаций полиморфных вариантов гена GSTP1 с развитием прогрессирующего фиброза [17]. Замена Ile105Val в аминокислотной последовательности

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 (GSTM1, GSTT1, GSTP1) в исследуемых группах

| Генотипы, аллели | Больные, n (%) | Здоровые, n (%) |
|---|----------------|-----------------|
| Маркер Ile105Val гена GSTP1 | | |
| Ile/Ile | 69 (60,00) | 85 (51,20) |
| Ile/Val | 34 (29,57) | 75 (45,18)* |
| Val/Val | 12 (10,43) | 6 (3,61) |
| Ile | 172 (74,78) | 245 (73,80) |
| Val | 58 (25,22) | 87(26,20) |
| Маркер Ala114Val гена GSTP1 | | |
| Ala/Ala | 104 (86,67) | 142 (85,54) |
| Ala/Val | 13 (10,83) | 23 (13,86) |
| Val/Val | 3(2,50) | 1 (0,60) |
| Ala | 221 (92,08) | 307 (92,47) |
| Val | 19 (7,92) | 25 (7,53) |
| Делеционный полиморфизм гена GSTT1 | | |
| Норма | 91 (74,59) | 125 (80,65) |
| Делеция | 31 (25,41) | 30 (19,35) |
| Делеционный полиморфизм гена GSTM1 | | |
| Норма | 64 (52,89) | 93 (56,02) |
| Делеция | 57(47,11) | 73 (43,98) |

Примечание: здесь и далее * – различия между группами статистически значимы.

GSTP1 приводит к изменению активности фермента. Энзим, содержащий валин в 105-м положении, в 7 раз активнее по отношению к диолам эпоксидов полициклических ароматических углеводородов, которые являются активными метаболитами продуктов табачного дыма и других полиароматических соединений. В то же время такой фермент обладает в 3 раза более низкой способностью превращать 1-хлоро-2,4-динитробензен, чем изоформа, содержащая изолейцин в данной позиции [19]. Группой исследователей *C.Chen et al.* в эксперименте с длительным воздействием озона на дыхательную систему здоровых молодых людей было установлено, что у мужчин – носителей генотипа Val/Val в 105-м положении гена GSTP1 повышен риск развития функциональных нарушений легких [20].

Изучено 2 полиморфных локуса гена каталазы. Однако проведенный сравнительный анализ не выявил достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей маркера C(-262)T ($\chi^2 = 1,26$; $df = 2$; $p = 0,54$ и $\chi^2 = 1,26$; $df = 1$; $p = 0,26$ соответственно) и C1167T ($\chi^2 = 4,85$; $df = 2$; $p = 0,09$ и $\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,06$ соответственно). Эти данные представлены в табл. 3. Каталаза – один из основных антиоксидантных ферментов организма, который препятствует избыточному накоплению перекиси водорода путем разложения ее до воды и кислорода. В клетках каталаза локализована преимущественно (80 %) в пероксиосомах, особенно высока концентрация фермента в альвеолярных пневмоцитах II типа и макрофагах [21]. Мы исследовали 2 полиморфизма гена каталазы: C1167T, не приводящий к аминокислотной замене, и C(-262)T, влияющий на уровень базальной экспрессии фермента [22]. *L.Forsberg et al.* показали, что при

варианте Т полиморфизма С(-262)Т гена САТ повышается транскрипционная активность промотора, и индивиды, гомозиготные и гетерозиготные по аллелю Т, имеют более высокий уровень фермента в эритроцитах по сравнению с носителями аллеля С [13].

Интересные данные были получены группой *R. Nadif* при изучении взаимодействия полиморфных вариантов локуса С(-262)Т гена САТ и факторов внешней среды (угольная пыль): частота аллеля (-262)Т была ниже в группе высокостажированных рабочих, у обладателей генотипа (-262)ТТ активность фермента снижалась при увеличении экспозиции угольной пыли [23]. С другой стороны, *J.S.W. Mak et al.* обнаружили, что функциональная активность каталазы не зависит от полиморфизма С(-262)Т данного гена ни у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ни у здоровых курильщиков. Хотя уровень активности каталазы был достоверно выше у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми индивидами [24].

Нами проанализирован полиморфизм Pro198Leu гена GPX1 (табл. 3). Сравнение выборки больных

профессиональным бронхитом и здоровых индивидов показало сходство между группами в распределении частот генотипов и аллелей локуса Pro198Leu гена GPX1 ($\chi^2 = 3,39$; $df = 2$; $p = 0,18$ и $\chi^2 = 0,68$, $df = 1$, $p = 0,41$ соответственно).

Глутатионпероксидаза, наряду с каталазой, является важным компонентом антиоксидантной защиты не только легких, но и всего организма в целом, поскольку участвует в разрушении перекиси водорода и окисленных липидов. В организме человека представлено 5 форм данного фермента. Вероятно, GPX1, которая является классической глутатионпероксидазой, не принимает участия в патогенезе заболеваний органов дыхания, и в дальнейшем наиболее целесообразным представляется изучение полиморфизмов GPX3, поскольку именно она является собственно легочной [21]. *М.А. Солодилова и др.* выявили взаимосвязь полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 с развитием аллергической БА у мужчин в популяции Центрально-Черноземного региона России (ОШ = 2,21; $p = 0,01$) [25].

Проведено изучение полиморфных локусов С609Т и С465Т гена NQO1 (табл. 3). В отношении полиморфизма С609Т данного гена достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей выявлены не были ($\chi^2 = 0,12$; $df = 2$; $p = 0,94$). Показано, что аллель С полиморфизма С465Т гена NQO1 чаще встречается в группе больных профессиональным хроническим бронхитом (96,31 %) по сравнению с группой здоровых рабочих (87,65 %; $\chi^2 = 12,24$; $p = 0,0009$). Показатель ОШ составил 3,68, 95%-ный ДИ – 1,68–8,31. На основании этих значений можно судить, что присутствие данного аллеля увеличивает риск развития заболевания более чем в 3 раза. НАД(Ф)Н-хинон-оксидоредуктаза-1 катализирует восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул (АКМ), таким образом, защищая клетку от окислительного стресса [26]. С другой стороны, NQO1 метаболически активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме, пище, производственной среде [27]. Ген NQO1 экспрессируется в легких, также имеются данные о том, что экспрессия гена NQO1 повышается при немелкоклеточном раке легкого [28]. Активность фермента находится в прямой зависимости от присутствия того или иного аллеля в полиморфном участке гена [27]. Так, изученные нами полиморфизмы приводят к снижению или полному отсутствию ферментативной активности. Результаты эксперимента *N. Sunaga et al.* указывают на наличие ассоциации аденокарциномы легких с генотипом СС локуса С609Т гена NQO1 [27].

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров каталазы (САТ), НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1), глутатионпероксидазы 1 (GPX1) в исследуемых группах

| Генотипы, аллели | Больные, n (%) | Здоровые, n (%) |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|
| Маркер С(-262)Т гена САТ | | |
| СС | 76 (69,09) | 106 (63,86) |
| СТ | 26 (23,64) | 42 (25,30) |
| ТТ | 8 (7,27) | 18 (10,84) |
| С | 178 (80,91) | 254 (76,51) |
| Т | 42 (19,09) | 78 (23,49) |
| Маркер С1167Т гена САТ | | |
| СС | 70 (66,04) | 107 (65,24) |
| СТ | 30 (28,30) | 55 (33,54) |
| ТТ | 6 (5,66) | 2 (1,22) |
| С | 170 (80,19) | 269 (82,01) |
| Т | 42 (19,81) | 59 (17,99) |
| Маркер С609Т гена NQO1 | | |
| СС | 71 (60,17) | 99 (61,49) |
| СТ | 41 (34,75) | 53 (32,92) |
| ТТ | 6 (5,08) | 9 (5,59) |
| С | 183 (77,54) | 251 (77,95) |
| Т | 53 (22,46) | 71 (22,05) |
| Маркер С465Т гена NQO1 | | |
| СС | 113 (92,62)* | 125 (75,30) |
| СТ | 9 (7,38) | 41 (24,70) |
| ТТ | 0 | 0 |
| С | 235 (96,31)* | 291 (87,65) |
| Т | 9 (3,69) | 41 (12,35) |
| Маркер Pro197Leu гена GPX1 | | |
| Pro/Pro | 55 (45,45) | 65 (41,94) |
| Pro/Leu | 65 (53,72) | 83 (53,55) |
| Leu/Leu | 1 (0,83) | 7 (4,52) |
| Pro | 175 (72,31) | 213 (68,71) |
| Leu | 67 (27,69) | 97 (31,29) |

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что аллель С полиморфного локуса С465Т гена NQO1 вносит определенный вклад в развитие профессионально обусловленного бронхита и может

служить генетическим маркером риска развития заболевания. Выявление молекулярно-генетических маркеров позволит использовать их для выделения групп риска по профессиональному хроническому бронхиту, проводить адекватное лечение и профилактику заболевания.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (07-06-00058а).

Литература

1. Величковский Б.Т. Патогенетическое значение пиковых подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест. Пульмонология 2000; 3: 10–18.
2. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants. Eur. Respir. Rev. 2005; 14 (94): 12–22.
3. Чучалин А.Г. Система оксиданты – антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. Пульмонология 2004; 2: 111–115.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК "Наука / Интерпериодика"; 2001. 343.
5. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airway diseases. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533 (1–3): 222–239.
6. Baranova H., Perriot J., Albuissou E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. Hum. Genet. 1997; 99: 822–826.
7. Thier R., Lewalter J., Kempkes M. et al. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. Arch. Toxicol. 1999; 73 (4–5): 197–202.
8. Harries L.W., Stubbins M.J., Forman D. et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. Carcinogenesis 1997; 18: 641–644.
9. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Zelenina L.A. et al. Metabolic gene polymorphisms associated with atopic bronchial asthma. Balkan J. Med. Genet. 2001; 4 (3–4): 23–28.
10. Park S.-J., Zhao H., Spitz M.R. et al. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. Mutat. Res. 2003; 536: 131–137.
11. Sanyal S., Festa F., Sakano S. et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. Carcinogenesis 2004; 25 (5): 729–734.
12. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in GPX1. Hum Mutat. 1999; 13 (4): 294–300.
13. Forsberg L., Lyrenas L., de Faire U., Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. Free Radic. Biol. Med. 2001; 30 (5): 500–505.
14. Zotova E.V., Savost'yanov K.V., Chistyakov D.A. et al. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1. Молекул. биол. 2004; 38 (2): 244–249.
15. Swofford L., Selander B. BIOSYS-2: Computer program for the analysis of allelic variation in genetics. Illinois: Department of genetics and development, University of Illinois; 1997.
16. Ye Z., Song H., Higgins J.P.T. et al. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. PLoS Med. 2006; 3 (4): 0524–0534.
17. Yucsoy B., Johnson V.J., Kashon M.L. et al. Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners. Thorax 2005; 60: 429–492.
18. Паў Г.В., Кузьмина Л.П., Ковчан О.В. и др. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере полиморфных генов глутатион-S-трансферазы M1 и цитохрома P-4501A1. Мед. генетика 2003; 2 (5): 223–226.
19. Ugenskiene R., Sanak M., Sakalauskas R., Szczeklik A. Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. Medicina (Kaunas) 2005; 41 (1): 17–22.
20. Chen C., Arjomandi M., Tager I.B. et al. Effects of antioxidant enzyme polymorphisms on ozone-induced lung function changes. Eur Respir J 2007; 30: 677–683.
21. Kinnula V.L. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway disease. Thorax 2005; 60: 693–700.
22. Chistyakov D.A., Zotova E.V., Savost'yanov K.V. et al. The 262T>C promoter polymorphism of the catalase gene is associated with diabetic neuropathy in type 1 diabetic Russian patients. Diabetes Metab. 2006; 32 (1): 63–68.
23. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A. et al. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. Free Radic. Res. 2005; 39 (12): 1345–1350.
24. Mak J.C.W., Ho S.P., Yu W.C. Polymorphisms and functional activity in superoxide dismutase and catalase genes in smokers with COPD. Eur. Respir. J. 2007; 30: 684–690.
25. Солодилова М.А., Иванов В.П., Полоников А.В. и др. Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы I-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин. Пульмонология 2007; 1: 50–53.
26. Zhang J., Schulz W.A., Li Y. et al. Association of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. Carcinogenesis 2003; 24 (5): 905–909.
27. Sunaga N., Kohno T., Yanagitani N. et al. Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002; 11: 730–738.
28. Siegel D., Franklin W.A., Ross D. Immunohistochemical detection of NAD(P)H: quinone oxidoreductase in human lung and lung tumors. Clin. Cancer Res. 1998; 4 (9): 2065–2070.

Поступила 14.12.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233-002.2-057-092