

Г.Ф.Корытина¹, Л.З.Ахмадишина¹, Ш.З.Загидуллин², Т.В.Викторова^{1,2}

Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты

1 – ФГБУ науки "Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН", лаборатория экологической генетики человека: 450054, Уфа, пр-т Октября, 71;

2 – ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии, кафедра биологии: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

G.F.Korytina, L.Z.Akhmadishina, Sh.Z.Zagidullin, T.V.Victorova

Analysis of genetic factors involving in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: contribution of xenobiotic biotransformation and antioxidant defense genes

Summary

The purpose of this study was to investigate a role of xenobiotic biotransformation and antioxidant defense gene polymorphism for development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Polymorphism of these genes encoding 22 enzymes was investigated in 361 COPD patients and 585 healthy individuals at Republic of Bashkortostan. Our results indicate that CYP1A1 (2455A>G, 3801T>C), CYP1A2 (-163C>A), CYP2F1 (c.14_15insC), CYP2J2 (-76G>T), CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G), GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), CAT (-1167C>T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (609C>T) genotypes and allele frequencies were similar in COPD and healthy control groups. A significant association have been determined between CYP1A2 (-2464delT), CYP1B1 (4326C>G), CYP2A6 (deletion), GSTP1 (Ile105Val, Ala114Val), CAT (-262 C>T), NQO1 (465C>T), SOD1 (c.239+34A>C), SOD3 (Arg213Gly), UGT2B7 (802C>T) gene loci and COPD.

Oxidative stress is the crucial pathogenic factor of COPD. An increased risk of oxidative stress is associated with certain alleles of genes encoding cytochrome P450, glutathione S-transferase, superoxide dismutase, catalase, and others. We demonstrated that polymorphism of xenobiotic biotransformation and antioxidant defense genes significantly influences the individual response to toxic components of tobacco smoke and is associated with COPD in residents of Bashkortostan.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, xenobiotic biotransformation, genetic markers.

Резюме

С целью оценки вовлеченности генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проведен молекулярно-генетический анализ 22 полиморфных локусов генов, кодирующих соответствующие ферменты в группах больных ($n = 361$) и здоровых индивидов ($n = 585$), проживающих в Республике Башкортостан. Анализ полученных результатов показал, что распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов CYP1A1 (2455A>G, 3801T>C), CYP1A2 (-163C>A), CYP2F1 (c.14_15insC), CYP2J2 (-76G>T), CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G), GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), CAT (-1167C>T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (609C>T) у больных и здоровых индивидов было сходным. Ассоциация с развитием ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан была выявлена для следующих локусов: CYP1A2 (-2464delT), CYP1B1 (4326C>G), CYP2A6 (протяженная делеция), GSTP1 (Ile105Val, Ala114Val), CAT (-262 C>T), NQO1 (465C>T), SOD1 (c.239+34A>C), SOD3 (Arg213Gly), UGT2B7 (802C>T).

Окислительный стресс – важнейший этиологический и патогенетический фактор развития ХОБЛ. Повышенный риск развития окислительного стресса связан с присутствием определенных аллелей генов ферментов семейства цитохрома P450, глутатион S-трансфераз, супероксиддисмутаз, каталазы и других. Нами показано, что полиморфные маркеры генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты являются важной детерминантой индивидуальной реакции на токсичные компоненты сигаретного дыма и связаны с развитием ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, окислительный стресс, биотрансформация ксенобиотиков, генетические маркеры.

Подавляющее большинство широко распространенных заболеваний человека в той или иной мере обусловлено неблагоприятными факторами внешней среды, на что указывают многочисленные эпидемиологические исследования. В настоящее время все большее распространение получают хронические заболевания органов и систем организма, выполняющих барьерные функции. В силу того, что легкие

и другие органы дыхания находятся на границе 2 сред, они постоянно оказываются подвержены неблагоприятному влиянию вредных веществ, загрязняющих атмосферный воздух [1, 2]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное хроническое, экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных

отделов дыхательных путей и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, которое проявляется частично обратимой бронхиальной обструкцией и характеризуется прогрессированием и нарастающими явлениями дыхательной недостаточности [1]. Одним из основных факторов риска развития заболевания считается курение. Именно дыхательные пути наиболее уязвимы перед воздействием свободных радикалов, образующихся в результате сгорания сигарет, являясь "плато" для абсорбции табачного дыма [2]. Важную роль в защите легких от токсичных продуктов, содержащихся в табачном дыме, атмосфере вокруг крупных промышленных городов и вредных производств, играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты [3, 4].

Целью исследования является оценка вовлеченности генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитие ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Было проведено обследование пациентов с ХОБЛ ($n = 361$; мужчин – 294 (81,44 %), женщин – 67 (18,56 %); средний возраст – $61,98 \pm 11,65$ года). Среди них курильщиков и бывших курильщиков было 253 (70,08 %), некурящих – 108 (29,92 %), индекс курения (ИК) составил $36,37 \pm 21,62$. Все больные находились на стационарном лечении в пульмонологических отделениях клинических больниц Уфы в период с 2002 по 2009 г. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и с учетом рекомендаций *Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD, 2009)* [2]. При обследовании больных использовались анамнестический, общеклинический и функциональный методы. У некоторых больных проведены дополнительные исследования: фиброbronхоскопия, бронхография. Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 585$), отобранные по возрасту (средний возраст – $56,12 \pm 8,57$ года), полу (408 (69,74 %) мужчин; 177 (30,26 %) женщин), этнической принадлежности, статусу курения (365 (62,39 %) курильщиков и бывших курильщиков; 220 (37,61 %) некурящих; ИК – $31,45 \pm 13,51$), без патологии дыхательной системы в анамнезе; профессиональный контакт с вредными химическими веществами отсутствовал.

Проведение ПДРФ-анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Анализ 22 полиморфных локусов генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, – CYP1A1 (2455A>G, 3801T>C), CYP1A2 (-2464delT, -163C>A), CYP1B1 (4326C>G), CYP2A6 (протяженная делеция) CYP2F1 (c.14_15insC), CYP2J2 (-76G>T), CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G), GSTP1 (Ile105Val, Ala114Val),

GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), CAT (-262 C>T, 1167C>T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (465C>T, 609C>T), SOD1 (c.239+34A>C), SOD3 (Arg213Gly), UGT2B7 (802C>T) – проводили методом ПЦР с последующей рестрикцией ферментами HindII, MspI, FauNDI, PstI, HaeIII, AluBI, SmaI, FrlOI, Bsp120I, BstFNI, SmaI, BstXI, BstDEI, MspI, HinfI, HhaI, HpyF1OVI, BseGI производства "Сибэнзим" (Россия) и "Ферментас" (Литва) и исследованием с помощью ранее описанных методов [5–13].

Статистическая обработка результатов

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали в соответствии с критерием χ^2 . Ассоциацию определенных генотипов изученных генов с развитием ХОБЛ 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). Все расчеты проводили в программе *Statistica for Windows v. 6.0* [14].

Результаты и обсуждение

Сводные результаты молекулярно-генетического анализа 22 функционально значимых полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ и здоровых лиц контрольной группы представлены в табл. 1–3.

Анализ полученных результатов показал, что распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов CYP1A1 (2455A>G, 3801T>C), CYP1A2 (-163C>A), CYP2F1 (c.14_15insC), CYP2J2 (-76G>T), CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G), GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), CAT (-1167C>T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (609C>T) у больных и здоровых лиц было сходным.

Показана ассоциация делеционного аллеля (del) полиморфного локуса -2467delT гена CYP1A2 с развитием ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан ($p = 0,01$; ОШ = 1,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,24–2,71]. Известно, что субстратами для CYP1A2 являются гетероциклические амины, ариламины и нитрозоамины, входящие в состав сигаретного дыма, следовательно, курение модифицирует активность фермента CYP1A2, кроме того, активность фермента у лиц с *del*-вариантом значительно выше [10].

Самый известный полиморфный локус гена CYP1B1 – замена 4326C>G (Val432Leu) – затрагивает

Таблица 1
Частоты полиморфных локусов генов системы цитохрома P450 у больных ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы и аллели	ХОБЛ, n (%)	Контроль, n (%)	p	ОШ
CYP1A1 (2454A>G)				
A/A	292 (91,94)	382 (91,39)	> 0,05	-
A/G	26 (8,15)	34 (8,13)		
G/G	1 (0,31)	2 (0,48)		
A	610 (95,61)	798 (95,45)		
G	28 (4,39)	38 (4,55)		
CYP1A1 (3798T>C)				
T/T	213 (77,45)	277 (71,58)	> 0,05	-
T/C	54 (19,64)	102 (26,36)		
C/C	8 (2,91)	8 (2,07)		
T	480 (87,27)	656 (84,75)		
C	70 (12,73)	118 (15,25)		
CYP1A2 (-2467delT)				
Wild type/wild type	169 (55,05)	238 (69,98)	0,05	0,72
Wild type/del	114 (37,13)	115 (30,91)	-	-
Del/del	24 (7,82)	19 (5,11)	-	-
Wild type	452 (73,62)	591 (79,44)	-	-
Del	162 (26,38)	153 (20,56)	0,01	1,38
CYP1A2 (-163C>A)				
C/C	156 (51,49)	165 (42,97)	> 0,05	-
C/A	123 (40,59)	191 (49,74)		
A/A	24 (7,92)	28 (7,29)		
C	435 (71,78)	521 (67,84)		
A	171 (28,22)	247 (32,16)		
CYP1B1 (4326G>C)				
G/G	73 (25,80)	79 (18,50)	0,026	1,53
G/C	154 (54,42)	275 (64,40)	0,01	0,66
C/C	56 (19,79)	73 (17,10)	-	-
C	300 (53,00)	433 (50,70)	-	-
G	266 (47,00)	421 (49,30)	-	-
CYP2A6 (протяженная делеция)				
Wild type	568 (81,14)	508 (62,87)	0,0005	2,54
Del	132 (18,86)	300 (37,13)	0,0005	0,39
CYP2E1 (-1053C>T)				
C/C	301 (94,95)	416 (92,24)	> 0,05	-
C/T	16 (5,05)	35 (7,76)		
T/T	0	0		
C	618 (97,48)	867 (96,12)		
T	16 (2,52)	35 (3,88)		
CYP2F1 (с.14_15insC)				
Wild type/wild type	202 (67,33)	314 (69,32)	> 0,05	-
Wild type/ins	87 (29,00)	125 (27,59)		
Ins/ins	11 (3,67)	14 (3,09)		
Wild type	491 (81,83)	753 (83,11)		
Ins	109 (18,17)	153 (16,89)		

Примечание: здесь и в табл. 2-3: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия между группами.

Таблица 2
Частоты полиморфных маркеров генов системы цитохрома P450, GSTs и УДФ-ГТ у больных ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы и аллели	ХОБЛ, n (%)	Контроль, n (%)	p	ОШ
CYP2J2 (-76G>T)				
G/G	292 (90,97)	361 (91,39)	> 0,05	-
G/T	28 (8,72)	34 (8,61)		
T/T	1 (0,31)	0		

G	612 (95,33)	756 (95,70)		
T	30 (4,67)	34 (4,30)		
CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G)*				
1A/1A	165 (58,30)	239 (59,60)	> 0,05	-
1A/1H	54 (19,08)	79 (19,70)		
1A/3	42 (14,84)	48 (11,97)		
1H/1H	1 (0,35)	3 (0,75)		
1H/3	18 (6,36)	29 (7,23)		
3/3	3 (1,06)	3 (0,75)		
1A	426 (75,27)	605 (75,44)		
1H	74 (13,07)	114 (14,21)		
3	66 (11,66)	83 (10,35)		
GSTM1 (протяженная делеция)				
Норма	176 (55,00)	328 (56,07)	> 0,05	-
Делеция	144 (45,00)	257 (43,93)		
GSTT1 (протяженная делеция)				
Норма	254 (79,62)	423 (77,76)	> 0,05	-
Делеция	65 (20,38)	121 (22,24)		
GSTP1 (Ile105Val)				
Ile/Ile	217 (68,67)	329 (57,22)	0,0018	1,64
Ile/Val	86 (27,22)	232 (40,35)	0,01	1,35
Val/Val	13 (4,11)	14 (2,43)	-	-
Ile	520 (82,28)	890 (77,39)	0,0007	0,55
Val	112 (17,72)	260 (22,61)	-	-
GSTP1 (Ala114Val)				
Ala/Ala	236 (75,40)	426 (82,72)	0,008	1,53
Ala/Val	72 (23,00)	79 (15,34)		
Val/Val	5 (1,60)	10 (1,94)		
Ala	544 (86,90)	931 (90,39)		
Val	82 (13,10)	99 (9,61)		
UGT2B7 (802C>T)				
C/C	78 (24,38)	182 (40,90)	0,0005	0,47
C/T	179 (55,94)	225 (50,56)		-
T/T	63 (19,69)	38 (8,54)		2,63
C	335 (52,34)	589 (66,18)		-
T	305 (47,66)	301 (33,82)		1,78

Примечание: GSTs – глутатион-S-трансферазы; УДФ-ГТ – уридин-5-дифосфатглюкуронилтрансфераза; * – номенклатура аллелей согласно [www.imm.ki.se / CYPalleles](http://www.imm.ki.se/CYPalleles) [15].

Таблица 3
Частоты полиморфных маркеров генов антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы и аллели	ХОБЛ, n (%)	Контроль, n (%)	p	ОШ
SOD1 (с.239+34A>C)				
A/A	239 (89,18)	465 (93,56)	0,046	1,76
A/C	29 (10,82)	32 (6,44)		
C/C	0	0		
A	507 (94,59)	962 (96,78)		
C	29 (5,41)	32 (3,22)		
SOD3 (Arg213Gly)				
Arg/Arg	234 (82,11)	298 (87,13)	-	-
Arg/Gly	39 (13,68)	44 (12,87)	-	-
Gly/Gly	12 (4,21)	0	0,002	16,28
Arg	507 (88,95)	640 (93,57)	-	-
Gly	63 (11,05)	44 (6,43)	0,006	1,8
CAT (-262C>T)				
C/C	177 (57,10)	304 (59,96)	-	-
C/T	122 (39,35)	153 (30,18)	0,009	1,51
T/T	11 (3,55)	50 (9,86)	0,002	0,34
C	476 (76,77)	761 (75,05)	-	-

T	144 (23,23)	253 (24,95)	-	-
CAT (1167C>T)				
C/C	195 (61,51)	330 (65,74)	> 0,05	-
C/T	102 (32,18)	154 (30,68)		
T/T	20 (6,31)	18 (3,59)		
C	91 (77,60)	814 (81,08)		
T	142 (22,40)	190 (18,92)		
GPX1 (Pro197Leu)				
Pro/Pro	133 (47,16)	230 (48,02)	> 0,05	-
Pro/Leu	137 (48,58)	236 (49,27)		
Leu/Leu	12 (4,26)	13 (2,71)		
Pro	403 (71,45)	696 (72,65)		
Leu	161 (28,55)	262 (27,35)		
NQO1 (465C>T)				
C/C	218 (73,65)	407 (83,40)	0,002	0,55
C/T	76 (25,68)	80 (16,39)	0,003	1,76
T/T	2 (0,68)	1 (0,20)	-	-
C	512 (86,49)	894 (91,60)	-	-
T	80 (13,51)	82 (8,40)	0,002	1,7
NQO1 (609C>T)				
C/C	172 (58,31)	327 (63,25)	> 0,05	-
C/T	109 (36,95)	167 (32,30)		
T/T	14 (4,75)	23 (4,45)		
C	435 (76,78)	821 (79,40)		
T	137 (23,22)	213 (20,60)		

участок, ответственный за связывание иона $Fe^{2+ / 3+}$, поэтому значительно влияет на каталитические свойства фермента. В случае валина (Val) активность фермента в 3 раза выше, что ведет к увеличению уровня активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала) и высокореакционных метаболитов α -бензопирена, повреждающих клетки и запускающих процесс апоптоза и канцерогенеза [5]. При анализе распределения частот генотипов полиморфного локуса 4326C>G гена CYP1B1 получены статистически достоверные отличия между группами ХОБЛ и контроля ($\chi^2 = 7,717$; $df = 2$; $p = 0,021$). Гомозиготный генотип G/G встречался чаще у больных ($p = 0,0263$; $p_{cor} = 0,052$; ОШ = 1,53; 95%-ный ДИ – 1,05–2,23), тогда как гетерозиготный генотип G/C являлся протективным маркером, снижая вероятность развития заболевания ($p = 0,001$, $p_{cor} = 0,02$; ОШ = 0,66; 95%-ный ДИ – 0,48–0,90).

Главной функцией гена CYP2A6 является катализ процесса окисления никотина – основного соединения, который вызывает и поддерживает табачную зависимость. Изученная протяженная делеция гена (аллель del) на участке с 5-го интрона по 9-й экзон блокирует процесс экспрессии гена. Присутствие аллеля del гена CYP2A6 продлевает период полураспада никотина от 2 до 11 ч [13]. Выявлены достоверные различия по распределению частот аллелей между группами больных и здоровых лиц ($\chi^2 = 26,9$, $df = 1$, $p = 0,0005$). В целом для больных ХОБЛ показано значительное увеличение (до 81,14 %) частоты аллеля без делеции (*wild type*) по сравнению со здоровыми лицами (до 62,87 %) (ОШ = 2,54). Наряду с этим у лиц без ХОБЛ чаще встречается аллель del, который выступает в качестве маркера устойчивости

к развитию ХОБЛ ($p = 0,0005$, $p_{cor} = 0,001$; ОШ = 0,39; 95%-ный ДИ – 0,2–0,75). Вероятно, у носителей аллеля del в гомо- и гетерозиготном состоянии удлиняется время метаболизма никотина, вследствие чего они не могут курить долго и много. Возможно, это объясняет протективную роль данного генетического маркера в отношении развития целого комплекса заболеваний, напрямую связанных с курением, таких как ХОБЛ, рак легкого и т. д.

GSTs – ферменты, повсеместно распространенные в природе и найденные практически у всех живых организмов. Основная функция GSTs – защита клеток от ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов посредством их восстановления. В респираторном тракте ген GSTP1 предпочтительно экспрессируется в эпителиальных клетках, альвеолярных макрофагах и бронхиолах, составляя 83 % всего пула легочных GSTs [6].

Анализ полиморфного локуса Ile105Val гена GSTP1 показал наличие существенных различий между группой больных ХОБЛ и контролем ($\chi^2 = 16,117$; $df = 2$, $p = 0,0001$). Была выявлена ассоциация генотипа Ile/Ile гена GSTP1 с развитием ХОБЛ ($p = 0,0018$, $p_{cor} = 0,0036$; ОШ = 1,639; 95%-ный ДИ – 1,21–2,21), а генотип Ile/Val, который значительно чаще встречается у здоровых лиц, служит маркером устойчивости ($p = 0,0007$, $p_{cor} = 0,0014$; ОШ = 0,55; 95%-ный ДИ – 0,4–0,75). Ассоциация с развитием заболевания показана также и для другого маркера Ala114Val гена GSTP1. В частности установлено, что гетерозиготный генотип Ala/Val достоверно чаще выявлялся у больных ХОБЛ (23,0 %), чем среди здоровых лиц (15,34 %) ($p = 0,0083$, $p_{cor} = 0,016$; ОШ = 1,53; 95%-ный ДИ – 1,05–2,23).

Важнейшим механизмом детоксикации является глюкуронизация, обеспечиваемая семейством ферментов УДФ-ГТ. Ферменты этого семейства катализируют связывание глюкуроновой кислотой многих субстратов, в т. ч. некоторых ксенобиотиков и эндогенных соединений [12]. Существенные различия между больными и здоровыми лицами были выявлены при анализе полиморфного локуса 802С>Т гена UGT2B7, что было связано с увеличением частоты генотипа Т/Т среди больных ХОБЛ ($p = 0,0005$, $p_{cor} = 0,001$; ОШ = 2,63; 95%-ный ДИ – 1,66–4,13) и генотипа С/С в контроле ($p = 0,0005$, $p_{cor} = 0,001$; ОШ = 0,47; 95%-ный ДИ – 0,33–0,65).

Супероксиддисмутазы (SOD) – единственные ферменты, способные превращать супероксидные радикалы в перекись водорода. SOD1 содержится в ядрах, цитоплазматическом матриксе, пероксисомах и межмембранном пространстве клеток. SOD3 выделяется во внеклеточное пространство, главным образом альвеолярными пневмоцитами 2-го типа, фибробластами, присутствует в плазме, лимфе и синовиальной жидкости [8]. Была выявлена ассоциация генотипа А/С полиморфного локуса с.239+34А>С гена SOD1 ($p = 0,046$; ОШ = 1,76; 95%-ный ДИ – 1,01–3,07) и генотипа Gly/Gly полиморфного локуса Arg213Gly гена SOD3 ($p = 0,0017$; ОШ = 16,28; 95%-ный ДИ – 2,21–339) с развитием ХОБЛ. Аллель Gly гена SOD3 также ассоциируется с развитием ХОБЛ (ОШ = 1,8; 95%-ный ДИ – 1,18–2,75).

Другим важным ферментом, участвующим в защите клеток от действия свободных радикалов, является каталаза, которая препятствует накоплению перекиси водорода и оказывает повреждающее действие на клеточные компоненты путем разложения ее до воды и кислорода. Для одного из изученных полиморфных локусов (-262С>Т) гена CAT, кодирующего фермент каталазу, показаны значительные различия между группами больных ХОБЛ и здоровыми лицами ($\chi^2 = 15,352$; $df = 2$; $p = 0,0001$). Частота генотипа Т/Т в группе больных была снижена до 3,55 % по сравнению с контролем (9,86 %) ($p = 0,0023$, $p_{cor} = 0,005$; ОШ = 0,33; 95%-ный ДИ – 0,16–0,68), тогда как гетерозиготный генотип чаще встречался у больных ($p = 0,009$, $p_{cor} = 0,018$; ОШ = 1,51; 95%-ный ДИ – 1,10–2,04). Ранее было показано, что полиморфизм -262Т>С влияет как на уровень базальной экспрессии каталазы, так и на уровень фермента в эритроцитах [9]. Вероятно, более низкий уровень фермента у носителей аллеля С является неблагоприятным фоном, способствующим развитию хронического воспалительного процесса.

Никотинамидадениндинуклеотидфосфат Н-хинон-оксидоредуктаза-1 (NQO1) – цитозольный фермент, который, катализируя 2-электронное восстановление соединений хинона и предотвращая образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул, защищает клетку от окислительного стресса. С другой стороны, NQO1 метаболически активирует некоторые канцерогены – нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме, пище [7]. Анализ ас-

социации полиморфного локуса 465С>Т гена NQO1 с развитием ХОБЛ показал, что среди больных частота генотипа С/Т была увеличена до 25,68 % vs 16,39 % в контроле (ОШ = 1,76; 95%-ный ДИ – 1,21–2,53), а частота генотипа С/С снижена до 73,65 % (ОШ = 0,55; 95%-ный ДИ – 0,38–0,80).

Заключение

Несмотря на огромное внимание к проблеме ХОБЛ во всем мире, меры эффективной профилактики данной патологии разработаны недостаточно, что затрудняет прогнозирование индивидуальной предрасположенности, тяжести течения и исхода заболевания [1, 2]. Поэтому поиск информативных генетических маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза ХОБЛ, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики. Было показано, что полиморфные локусы генов CYP1A2 (-2464delT), CYP1B1 (4326С>G), CYP2A6 (протяженная del), GSTP1 (Ile105Val, Ala114Val), CAT (-262С>Т), NQO1 (465С>Т), SOD1 (с.239+34А>С), SOD3 (Arg213Gly), UGT2B7 (802С>Т) являются важной детерминантой индивидуальной реакции на токсичные компоненты сигаретного дыма и связаны с развитием ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан, что может быть использовано в профилактической медицине для выявления предрасположенности к ХОБЛ в группе риска.

Литература

1. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Пульмонология: нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 303–360.
2. www.goldcopd.com. GOLD Workshop Report: Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009.
3. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airway diseases. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533: 222–239.
4. Kinnula V.L. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway disease. Thorax 2005; 60: 693–700.
5. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H. et al. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. Carcinogenesis. 2005; 26: 2207–2212.
6. Mishra D.K., Kumar A., Srivastava D.S. et al. Allelic variation of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genes in North Indian population. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2004; 5: 362–365.
7. 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.
8. Зотова Е.В., Савостьянов К.В., Чистяков Д.А. и др. 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.
9. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A. et al. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environ-

- mental oxidative stimuli. *Free Radic. Res.* 2005; 39: 1345–1350.
10. *Sachse C., Bhambra U., Smith G. et al.* Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 68–76.
 11. *Tournel G., Cauffiez C., Leclerc J. et al.* CYP2F1 genetic polymorphism: identification of interethnic variations. *Xenobiotica* 2007; 37: 1433–1438.
 12. *Lin G.-F., Guo W.-C., Chen J. et al.* An association of UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 C802T (His268Tyr) polymorphism with bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Toxicol. sci.* 2005; 85: 502–506.
 13. *Nakajima M., Yoshida R., Fukami T. et al.* Novel human CYP2A6 alleles confound gene deletion analysis. *FEBS Lett.* 2004; 569: 75–81.
 14. *www.statistica.com* StatSoft Inc., USA. Statistica v. 6.0.
 15. *www.imm.ki.se/CYPalleles*: номенклатура аллелей генов цитохрома P450.

Информация об авторах

Корытина Гульназ Фаритовна – к. б. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории экологической генетики человека ИБГ УНЦ РАН; тел. / факс: (347) 235-60-88; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Ахмадишина Лейсан Зинуровна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории экологической генетики человека ИБГ УНЦ РАН; тел. / факс: (347) 235-60-88; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии ГБОУ ВПО БГМУ; тел. / факс: (347) 237-71-14, (347) 232-53-94; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Викторова Татьяна Викторовна – д. м. н., проф., зав. лабораторией экологической генетики человека ИБГ УНЦ РАН, зав. кафедрой биологии ГБОУ ВПО БГМУ; тел. / факс: (347) 235-60-88, (347) 273-58-75; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Поступила 30.05.11
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-036.12-056.7