

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ЕГО РОЛЬ В ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛИЦ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ТЯЖЕЛЫМ ПСИХОФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

УДК 575.1

© А. С. Козлова¹, А. О. Пятибрат², С. Б. Мельнов³, Н. С. Смольник³, П. Д. Шабанов⁴¹Республиканский научно-практический центр спорта, Минск;²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;³Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, Минск;⁴ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

фармакогенетика; биотрансформация ксенобиотиков; гены-маркеры; однонуклеотидный полиморфизм.

Резюме

Представлены результаты анализа распространенности полиморфизмов по генам *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* у 111 лиц, подверженных высоким психофизическим нагрузкам (на примере спортсменов высоких достижений). Квалификация обследуемых варьировала от кандидатов в мастера спорта до мастеров спорта международного класса. Сравнительный анализ выявил значимые различия между основной группой и группой сравнения по частоте встречаемости аллелей генов *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1* и тенденцию к преобладанию генотипа *GSTP1 Val/Val* в основной группе.

ВВЕДЕНИЕ

Расшифровка генома человека и развитие методов молекулярной генетики открыли широкие возможности выявления генетических маркеров, определяющих перспективное развитие и ранее проявление особых физических и психических особенностей человека [1]. В качестве таких маркеров широко используются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) — отличия в последовательности ДНК размером в один нуклеотид между гомологичными участками гомологичных хромосом, возникающие в результате точечных мутаций. Подобные изменения в кодирующих последовательностях генов могут приводить к изменению экспрессии генов, формированию мутантного продукта или полному подавлению экспрессии, что, в свою очередь, оказывает влияние на физиологический статус.

В настоящее время существует множество работ, описывающих роль отдельных генов при выявлении предрасположенности к тем или иным видам физической деятельности или развитию мультифакториальных заболеваний. Анализ частот аллелей таких генов позволил идентифицировать генотипы, ассоциированные с различным проявлением базовых

психофизических качеств человека, включая предрасположенность к некоторым видам профессиональной деятельности, а также с ранним развитием патологических состояний [1].

В настоящее время в развитых странах все более широкое использование находят методы фармакогенетики — направления медицинской генетики и фармакологии, которое исследует генетические особенности пациентов, влияющие на фармакологический ответ. Основной интерес в настоящее время сосредоточен в той области фармакогенетики, которая анализирует изменения генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, с особым упором на усиление их безопасности, т. к. статистические исследования, проведенные в США и Европе, продемонстрировали, что побочные реакции на лекарственные препараты вызывают около 106 тыс. смертей и 2,2 млн серьезных нарушений ежегодно [1].

На наш взгляд, перспективным направлением молекулярно-генетических исследований является оценка уровня активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков, защищающих организм от воздействия чужеродных химических соединений, осуществляя детоксикацию и выведение из организма самых разнообразных по своей химической структуре и биологической активности веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

Сравнительный анализ перечня лекарственных средств, наиболее часто вызывающих побочные реакции, и перечня ферментов, связанных с известными ОНП показал, что препараты, обычно участвующие в развитии неблагоприятных реакций в большинстве случаев метаболизируются ферментами с известными полиморфизмами [12]. Показано, что наибольшее влияние на характер реакций организма на лекарственные средства оказывает ОНП генов белков, участвующих в процессах фармакокинетики или фармакодинамики лекарственных средств. Это, в первую очередь, гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении лекар-

ственных средств из организма. Принято считать, что процесс биотрансформации протекает в две фазы. Ключевым элементом первой фазы является ферментативная система цитохромов P450 (CYP), основной реакцией которых является монооксигеназная активность. Так, к этому семейству принадлежит *CYP1A1*, который участвует в детоксикации полициклических ароматических углеводородов. В настоящее время известно несколько основных полиморфизмов в этом гене. Мутантные аллели полиморфных вариантов T6235 C, A4889G, T5639C ассоциируют с повышенной активностью фермента [11]. Также к суперсемейству цитохрома P450 относится изоформа 2 E1 (*CYP2 E1*), которая осуществляет биотрансформацию липофильных веществ экзогенного и эндогенного происхождения и активно вовлекается в процессы регуляции про-антиоксидантного баланса в клетках [2]. В гепатоцитах *CYP2E1* активно участвует в процессах детоксикации ксенобиотиков и осуществляет метаболизм таких эссенциальных нутриентов, как омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [3].

Ключевыми ферментами второй фазы детоксикации является глутатион S-трансферазы (GST) — мультигенное семейство энзимов, детоксицирующих различные алифатические, ароматические и гетероциклические соединения путем их конъюгации с глутатионом. Таким образом обезвреживаются продукты перекисного окисления липидов, и также тяжелые металлы. Найдено большое количество полиморфных вариантов генов *GST*. Известны делеционные полиморфизмы (*GSTM1*, *GSTT1*), обуславливающие функционально неактивные нулевые аллели. Считается, что у индивидуумов, являющихся носителями этих делеций в гомозиготном состоянии, снижена способность детоксикации химических веществ.

В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику лекарственных средств полиморфизма генов-транспортеров: Р-гликопротеина (*MDR1*), транспортеров органических катионов (*OCT-1*), транспортеров органических анионов (*OATP-C*, *OAT-1*, *OAT-3*) [7] и др. Кроме того, важное значение для фармакогенетики имеют гены, кодирующие «молекулы-мишени» лекарственных средств (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы (факторы свертывания крови, апо-липпротеины и т. д.).

Таким образом, генетически детерминированные особенности организма могут существенно влиять на фармакокинетику и все этапы метаболизма лекарственного препарата. В связи с этим совершенствование применения лекарственных препаратов должно включать индивидуальную оптимизацию фармакотерапии на основе комплексной оценки генетически преддетерминированных процессов метаболизма препаратов в конкретном организме. Очевидно, что применение фармакогенетических

тестов, отражающих наличие конкретных полиморфных аллелей генов, вовлеченных в метаболизм лекарственных препаратов, может позволить прогнозировать ответ пациента на эти препараты, а, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору лекарственного средства и режиму его дозирования.

В настоящей работе предпринята попытка выявить специфические генотипы по некоторым базовым генам, характерные для лиц, подверженных интенсивным психофизическим нагрузкам и нуждающихся в системной фармакологической поддержке (например, спортсмены спорта высоких достижений), по следующим генам: *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили образцы буккального эпителия 110 клинически здоровых спортсменов, подверженных высоким физическим и психическим нагрузкам и специализирующихся в различных видах единоборств (60) и академической гребле (50). Возраст спортсменов варьировал от 16 до 30 лет; 1 из них являлся заслуженным мастером спорта (ЗМС), 47 — мастерами спорта международного класса (МСМК), 41 — мастерами спорта (МС), 22 — кандидатами в мастера спорта (КМС).

В качестве группы сравнения выступили 120 клинически здоровых добровольцев в возрасте 15–40 лет со сходными социально-демографическими характеристиками, не занимающиеся спортом. Сбор биологического материала проводился с соблюдением процедуры информированного согласия.

Экстракция ДНК проводилась по стандартной методике [6].

Основной метод исследования — сайт-специфическая ПЦР. Для определения размеров продуктов ПЦР инсерционно-делеционных полиморфизмов проводился предварительный электрофорез в 2% агарозном геле. Гели окрашивали бромистым этидием и визуализировали в трансиллюминаторе CN-1000 Darkroom с использованием оригинального программного обеспечения. Статистическая обработка и анализ параметричности выборок данных проводились с использованием пакета программ Statistica 8.0, а все необходимые промежуточные расчеты выполнялись с помощью программы Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании анализировалось частотное распределение полиморфных аллелей генов, ассоциированных с системой биотрансформации ксенобиотиков (табл. 1): *CYP1A1* (rs1048943), *EPHX1* (rs1051740), *GSTM1* (rs147565), *GSTP1* (rs1695), *GSTT1* (rs71748309).

■ Таблица 1. Аллельные варианты исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	rs	Генотип
CYP1A1 (ген цитохрома P450, семейства 1)	A1384G, Ile462Val	1048943	AA, AG, GG
EPHX1 (эпоксидгидролаза микросом)	Tyr113His	1051740	CC, CT, TT
GSTM1 (глутатион S-трансфераза M1)	+/0	147565	00/+
GSTT1 (глутатион S-трансфераза T1)	+/0	71748309	00/+
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1)	A/G I105V Ile105Val	1695	AA, AG, GG

Основные результаты проведенных исследований суммированы в таблицах 2–5 и на рисунке 1.

Нами проведена оценка распространенности как отдельных аллелей, так и вариантов генотипов по исследуемым генам. Необходимость подобного анализа связана с тем, что при отсутствии статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей может, тем не менее, наблюдаться преобладание гомозиготного или гетерозиготного генотипа в одной из групп (см. табл. 2–5).

Полиморфизм генов первой фазы детоксикации

Эпоксидная гидролаза играет важную роль в детоксикации ряда химических веществ, включая полициклические ароматические углеводороды.

Hassett и соавторы (1994) описали связь между мутантным аллелем *EPHX1* и снижением ферментативной активности. Они продемонстрировали, что замена His113/Tyr113 в экзоне 3 приводит к уменьшению активности фермента примерно на 40% и, как следствие, гетерозиготный генотип связан со сниженной степенью обезвреживания токсичных метаболитов, а мутантный гомозиготный генотип является функционально неполноценным. Sarmanova и соавторы (2001) предположили, что полиморфизм этого гена может играть существенную роль в развитии лимфоидных злокачественных новообразований [14]. Также ряд исследований показал наличие значимой связи между ОНП этого гена и риском развития рака легких [13].

■ Таблица 2. Частота встречаемости отдельных аллелей и генотипов по гену *EPHX1* в группах сравнения

Ген			Частота, %		p
			ОГ	ГС	
<i>EPHX1</i>	Аллель	Tyr	68,63±6,50	72,00±6,35	>0,05
		His	31,37±6,50	28,00±6,35	
	Генотип	Tyr/Tyr	43,14±6,94	46,20±7,05	>0,05
		Tyr/His	50,98±7,00	40,00±6,93	>0,05
		His/His	5,88±3,29	13,80±4,88	>0,05

* — p < 0,05 между двумя группами

■ Таблица 3. Частота встречаемости отдельных аллелей и генотипов по гену *CYP1A1* в группах сравнения

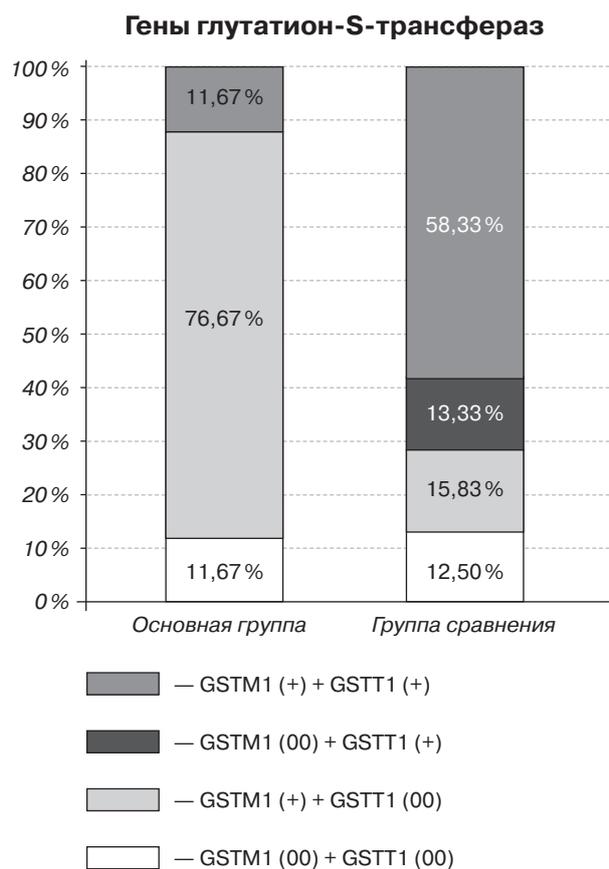
Ген			Частота, %		p
			ОГ	ГС	
<i>CYP1A1</i>	Аллель	A	51,96±7,00	60,38±6,72	>0,05
		G	48,04±7,00	39,62±6,72	
	Генотип	AA	5,88±3,29	41,51±6,78	<0,001
		AG	92,16±3,76	37,74±6,66	<0,001
		GG	1,96±1,94	20,75±5,57	<0,01

* — p < 0,05 между двумя группами

■ Таблица 4. Частота встречаемости отдельных аллелей и генотипов по генам *GSTM1* и *GSTT1* в группах сравнения

Ген	Аллель	Частота, %		p*
		Основная группа	Группа сравнения	
<i>GSTM1</i>	+	88,33±4,14	74,17±6,20	p < 0,05
	00	11,67±4,14	25,83±6,20	
<i>GSTT1</i>	+	11,67±4,14	71,67±6,35	p < 0,001
	00	88,33±4,14	28,33±6,35	

* — p < 0,05 между двумя группами



■ Рисунок 1. Распространенность генотипов *GSTM1* + *GSTT1* в группах сравнения

Проведенный нами анализ аллельного распределения по гену *EPHX1* показал, что преобладающим генотипом среди успешных спортсменов является гетерозиготный генотип *EPHX1* Tyr/His (50,98% ± 7,00%), связанный со снижением ферментативной активности в физиологических пределах; в группе сравнения — функционально неполноценный гомозиготный генотип *EPHX1* Tyr/Tyr (46,20% ± 7,05%). Статистически значимых различий между двумя группами не обнаружено (табл. 2).

Ген *CYP1A1* кодирует один из ферментов, участвующих в 1 фазе процесса биотрансформации. Продукт экспрессии гена *CYP1A1* участвует в метаболизме полициклических ароматических углеводородов (таких как бензопирен), многие метаболиты которых являются признанными канцерогенами. Неоднократно показана связь некоторых полиморфных вариантов этого гена с различными формами онкопатологии, включая рак молочной железы [15], рак щитовидной железы [16], немелкоклеточный рак легких [18], и др. Ряд авторов показали связь курения во время беременности и снижения массы тела новорожденных с полиморфизмом генов *CYP1A1* и *GSTT1*, отметив, что наибольшая разница с контролем наблюдается при наличии мутантных аллелей по обоим генам [17].

Анализ распределения генотипов гена *CYP1A1* показал наличие статистически значи-

мых различий в двух группах (табл. 3). Для спортсменов преобладающим является гетерозиготный генотип *CYP1A1* AG (92,16% ± 3,76%), в группе сравнения частота гетерозигот *CYP1A1* AG и гомозигот *CYP1A1* AA практически не отличается (37,74% ± 6,66% и 41,51% ± 6,78% соответственно). Гомозиготный функционально неполноценный генотип *CYP1A1* GG практически отсутствует в основной группе (1,96% ± 1,94%), однако его частота в группе сравнения составляет 20,75% ± 5,57% ($p < 0,01$).

Полиморфизм генов второй фазы биотрансформации

GST (глутатион-S-трансферазы) — это семейство ферментов, катализирующих конъюгацию различных ксенобиотиков; опосредуя вторую фазу детоксикации непосредственно их, а также вредных продуктов первой фазы. Глутатион-S-трансферазы обладают широкой субстратной специфичностью, а наличие полиморфизма кодирующих их генов приводит к появлению широкого изоморфного спектра ферментов, что модифицирует их способность метаболизировать ксенобиотики. При делеции по обоим аллелям в гене *GSTM1*, кодирующем фермент глутатион-S-трансферазу класса μ , полностью отсутствует синтез белкового продукта. Обычно делеция наблюдается в 40–45% случаев в европеоидных популяциях, а ее наличие сопровождается увеличением риска онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Результаты ранее выполненных исследований показали, что влияние курения на частоту развития коронарной болезни сердца связано с генотоксичными атерогенами, приводящими к повреждению хромосом [9]. Обширная делеция в структурной части гена *GSTT1* (глутатион S-трансфераза θ -1) ассоциируется с низкой эффективностью детоксикации ряда распространенных потенциальных канцерогенов [5]. Частота распространенности делеции гена в европеоидных популяциях составляет 16–25% и обуславливает повышенный риск развития раковых опухолей и коронарной болезни сердца. Также сравнение распределения частот аллелей по генам *GSTM1* и *GSTT1* показало наличие статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения (табл. 4).

Для обеих групп наблюдения характерно преобладание *GSTM1* (+) генотипа, однако его частота выше у спортсменов (88,33% ± 4,14% против 74,17% ± 4,20%, $p < 0,05$). Для гена *GSTT1* наблюдается противоположная картина: в группе сравнения также преобладает (+) генотип (71,67% ± 6,35% против 11,67% ± 4,14%, $p < 0,001$), в то время как для основной группы характерна делеция в структурной части гена (00-генотип) (88,33% ± 4,14% против 28,00% ± 4,10%, $p < 0,001$), что свидетельствует о задействовании иных путей детоксикации вредных веществ у лиц, успешно преодолевающих тяжелые психофизические нагрузки.

Таким образом, наиболее распространенным генотипом в основной группе является

GSTM1 (+) / *GSTT100* (76,67%±5,46%), в то время как *GSTM1* (+) / *GSTT1* (+) генотип встречается только в 11,67%±4,14% случаев. В группе же сравнения превалирует генотип *GSTM1* (+) + *GSTT1* (+) (58,33%±4,50%, $p < 0,001$), частота гетерозиготных состояний в сумме составляет 29,17%±4,15% ($p < 0,001$) (рис. 1). Распространенность сочетания делеции по обоим генам значимо не отличается в обеих группах, тем не менее, для спортсменов вероятность формирования функционально мутантного генотипа (*GSTM100* + *GSTT100*) почти в 2 раза превышает аналогичный показатель для группы сравнения (50,00% против 27%).

При таком генотипе для нивелировки его отрицательного воздействия показано назначение специальной диеты и антиоксидантов. Для более точной оценки значимости этих характеристик необходимо увеличение объема выборки и расширение спектра исследуемых генов семейства *GST*.

Экспрессия *GSTP1* осуществляется, прежде всего, в сердце, легких и тканях мозга, и является наиболее распространенным *GST*-изоферментом, экспрессируемым вне печени. На основании его экспрессии в большинстве опухолевых клеточных линий человека и распространенности при химиотерапевтически-устойчивых опухолях было выдвинуто предположение о том, что *GSTP1* играет важную роль в канцерогенезе и потенциальной резистентности опухолей к лекарственной терапии. Еще одним подтверждением этого является и то, что *GSTP1* может селективно ингибировать JNK-фосфорилирование (с участием с-Jun N-терминальных киназ), предотвращая апоптоз [8]. Gilliland и соавторы (2004) обнаружили, что мутации по *GSTP1* и *GSTM1* изменяют аллергический ответ организма. Показано, что делеция по *GSTM1* или *GSTP1* Ile105 дикого типа связаны со значительным увеличением выработки IgE и гистамина после действия аллергенов; при наличии одновременно генотипов *GSTP1* Ile / Ile и *GSTM100* наблюдаются еще более выраженные изменения [4]. Выявлено также, что подростки (13 до 21 лет), регулярно подвергающиеся дома воздействию табачного дыма, страдают более тяжелыми формами астмы при наличии гомозиготной мутации по гену *GSTP1* [10].

Результаты проведенного молекулярно-генетического анализа показали, что для обеих групп характерно преобладание *GSTP1* AA (Ile/Ile), geno-

типа, однако его частота незначительно выше среди лиц, не занимающихся спортом (41,18%±6,89% против 51,67%±6,45%) (табл. 5). Кроме того, отмечается выраженное ($p < 0,02$) преобладание генотипа *GSTP1* GG (Val/Val) среди спортсменов относительно группы сравнения (21,57%±5,76% против 5,00%±2,81%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей.

1. Наиболее часто у успешных профессионалов-единоборцев встречаются следующие генетические характеристики: ген *GSTT1* (88,33%±4,14%00), ген *GSTM1* (88,33%±4,14%+), ген *CYP1A1* (92,16%±3,76% AG). Для выявления генетически обусловленных индивидуальных особенностей биотрансформации фармакологических препаратов анализ по этим генам является весьма перспективным.
2. Анализ данных по гену *EPHX1*, показал, что особенности этого гена не является ключевым (для представителей выбранных видов спорта).
3. Вероятность формирования функционально неполноценного генотипа по генам второй фазы детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* (00+00) почти в 2 раза выше в основной группе (50 против 27%). Для более точной оценки значимости гена *GSTP1* целесообразным представляется увеличение размеров выборки.
4. Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости генотипов, связанных с частичным уменьшением активности ферментов систем биотрансформации (*EPHX1*, *CYP1A1*, *GSTT1*) в основной группе. Формирование этих генотипов приводит к снижению степени обезвреживания токсичных метаболитов, что требует назначения антиоксидантных средств и специальной диеты. С другой стороны, связь между высокой устойчивостью к психофизическим нагрузкам лиц основной группы и наличие указанных особенностей, косвенно указывают на возможность задействования иных путей детоксикации ксенобиотиков и вредных метаболитов, что подчеркивает необходимость расширения спектра исследуемых генов системы детоксикации ксенобиотиков.

■ Таблица 5. Частота встречаемости отдельных аллелей и генотипов по гену *GSTP1* в группах сравнения

Ген			Частота, %		p*
			ОГ	ГС	
<i>GSTP1</i>	Алель	A	59,80±6,87	73,33±5,71	p > 0,05
		G	40,20±6,87	26,67±5,71	
	Генотип	AA	41,18±6,89	51,67±6,45	p > 0,05
		AG	37,25±6,77	43,33±6,40	p > 0,05
		GG	21,57±5,76	5,00±2,81	p > 0,02

* — $p < 0,05$ между двумя группами

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhmetov I. I. Molecular genetics of sport. Moscow: Soviet Sport, 2009: 126–8, 144–6.
2. Anzenbacher P., Anzenbacherov E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58 (5–6): 737–7.
3. Arnold C., Konkell A., Fischer R. et al. Cytochrome P450-dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (3): 536–47.
4. Gilliland F. D., Li Y.-F., Saxon A. et al. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet.* 2004; 363: 119–25.
5. Hung R. J., Boffetta P., Brockmüller J. et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis.* 2003; 24 (5): 875–82.
6. Johanson H., Hyland V., Wicking C. et al. DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method. *Botechniques.* 2009; 46 (4): 309–11.
7. Kalliokoski A., Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Brit. J. Pharmacol.* 2009; 158: 693–705.
8. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell Death Differ.* 2010; 17 (9): 1373–80.
9. Masetti S., Botto N., Manfredi S. et al. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. *J. Mol. Med.* 2003; 81 (8): 488–94.
10. Palmer C. N., Doney A. S., Lee S. P. et al. Glutathione S-transferase M1 and P1 genotype, passive smoking, and peak expiratory flow in asthma. *Pediatrics.* 2006; 118 (2): 710–6.
11. Pavanello S., Clonfero E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. *Mutat. Res.* 2000; 463: 285–308.
12. Phillips K. A., Veenstra D. L., Oren E. et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA.* 2001; 286 (18): 2270–9.
13. Rotunno M., Yu K., Lubin J. H. et al. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression. *PLoS One.* 2009; 4 (5): e5652.

14. Sarmanov J., Benesov K., Gut I. et al. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10 (12): 1265–73.
15. Shin A., Kang D., Choi J. Y. et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp. Mol. Med.* 2007; 39 (3): 361–6.
16. Siraj A. K., Ibrahim M., Al-Rasheed M. et al. Polymorphisms of selected xenobiotic genes contribute to the development of papillary thyroid cancer susceptibility in Middle Eastern population. *BMC Med. Genet.* 2008; 5: 9–61.
17. Wang X., Zuckerman B., Pearson C. et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA.* 2002; 287: 195–202.
18. Wright C. M., Larsen J. E., Colosimo M. L. et al. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 152–9.

POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION GENES AND THEIR ROLE IN INDIVIDUALIZATION OF PHARMACOLOGICAL THERAPY AND SUPPORT OF HUMANS AFTER HEAVY PSYCHOPHYSICAL LOADING

A. S. Kozlova, A. O. Pyatibrat, S. B. Melnov, N. S. Smolnik, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** We analyzed the frequency distribution of CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTP1, GSTT1 genes polymorphisms in 111 persons exposed to high physical and mental stress (elite athletes). Qualifications of sportsmen ranged from candidates for master of sports to world-class athlete. Comparative analysis revealed significant differences between the main group and the comparison group in the frequency of GSTM1, GSTT1, CYP1A1 genotypes, and a tendency to a predominance of genotype GSTP1 Val / Val in the main group.

◆ **Key words:** sport genetics; pharmacogenetics; xenobiotic and drug metabolism; genetic marker; single nucleotide polymorphism.

◆ Информация об авторах

Козлова Анна Сергеевна — заведующая лабораторией фармакологии и спортивного питания. Республиканский научно-практический центр спорта. 220007, Минск, ул. Воронянского, д. 50/1, республика Беларусь. E-mail: annete.kozlova@gmail.com.

Пятибрат Александр Олегович — к. м. н., зав. научно-организ. отделом. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Мельнов Сергей Борисович — д. биол. н., профессор, заведующий отделом окружающей среды и молекулярной медицины. Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова. 220070, Минск, ул. Долгобродского, д. 23, республика Беларусь. E-mail: sbmelnov@gmail.com.

Смольник Надежда Сергеевна — Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова. 220070, Минск, ул. Долгобродского, д. 23, республика Беларусь.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Kozlova Anna Sergeevna — Master of Sci., Head, Laboratory of Pharmacology and Sport Nutrition. Republic Scientific and Practical Centre of Sport. 220007, Minsk, Voronyanskogo St., 50/1, Belarus. E-mail: annete.kozlova@gmail.com.

Pyatibrat Alexandre Olegovich — PhD (Pathophysiology), Head of Dept. of Organization and Sc. Activity. A. M. Nikiforov All-Russian Centre of Extreme and Radiation Med., Emercom of Russia. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 4/2, Russia. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Melnov Sergei Borisovich — Dr. Biol. Sci. (Genetics), Professor, Head. Dept. of Environmental and Molecular Medicine. A. D. Sakharov International State Ecological University. 220070, Minsk, Dolgobrodskogo St., 23, Belarus. E-mail: sbmelnov@gmail.com.

Smolnik Nadezhda Sergeevna — A. D. Sakharov International State Ecological University. 220070, Minsk, Dolgobrodskogo St., 23, Belarus.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Professor, Head, Dept. of Pharmacology. S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.