



© Л. З. Ахмадишина<sup>1</sup>,  
Г. Ф. Корытина<sup>1</sup>,  
О. В. Кочетова<sup>1</sup>,  
Т. В. Викторова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики  
Уфимского научного центра  
Российской академии наук;

<sup>2</sup>Башкирский государственный  
медицинский университет, Уфа

✿ Проведен анализ полиморфных локусов генов *CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1* и факторов окружающей среды для выявления особенностей формирования наследственной предрасположенности к развитию профессионального хронического бронхита. Ген-средовые взаимодействия проанализированы в выборке из 122 больных с профессиональным хроническим бронхитом и 166 здоровых рабочих. Показаны, с учетом этнической принадлежности, стажа работы во вредных производствах, статуса и индекса курения, генотипы риска развития ПХБ: СС локуса *465C > T NQO1* ( $OR = 3,57$ ), СС локуса *2146C > T UGT2B7* ( $O_{Radj} = 2,31$ ), T/delT локуса *-2467-delT CYP1A2* ( $O_{Radj} = 2,17$ ). Статистически значимые взаимодействия со статусом курения определены для полиморфного локуса *UGT2B7 (2146C > T)* в модели сверхдоминирования ( $P_{interact} = 0,015$ ), с индексом курения для локуса *CYP2F1* в аддитивной модели (*c.14\_15insC*) ( $P_{interact} = 0,05$ ).

✿ **Ключевые слова:** профессиональный хронический бронхит; ген-средовые взаимодействия; полиморфные локусы, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты.

Поступила в редакцию 21.02.2014  
Принята к публикации 04.04.2014

## АНАЛИЗ ГЕН (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*)- СРЕДОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ

### ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных исследований, от 17 до 63 % всех заболеваний органов дыхания вызваны профессиональными и экологическими факторами (Чучалин, 2009). Болезни органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей занимают ведущее место в структуре профессиональной заболеваемости трудоспособного населения России (Измеров, Каспаров, 2002). Неослабевающий интерес к проблемам профессиональной патологии поддерживается не только расширяющимися контактами континентов работающих с различными веществами, но и возрастающим уровнем глобального загрязнения среды.

Важную роль в защите легких от токсичных продуктов, содержащихся в табачном дыме, атмосфере крупных промышленных городов и воздухе вредных производств, играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (Баранов, 2009). Большинство генов ферментов, участвующих в метаболизме соединений, являются полиморфными, и именно генетический полиморфизм влияет на индивидуальную чувствительность к действию лекарств, токсичность поллютантов окружающей среды и может быть пусковым фактором развития многофакторных и онкологических заболеваний.

Ген *CYP1A2* конститутивно экспрессируется в печени, легких, мочевом пузыре, почках экспериментальных животных и человека и метаболизирует многие химические соединения без индукции (Nelson, 2009). Субстратами для *CYP1A2* являются гетероциклические амины, ариламины и нитрозоамины, пищевые мутагены, афлатоксин В1, ПАУ (Hukkanen et al., 2002). *CYP1A2* играет основополагающую роль в метаболизме многих лекарственных препаратов и нейротоксинов (Sachse et al., 1999; Hukkanen et al., 2002; Vozina et al., 2009). Установлено, что полиморфизм 1-го интрона гена *CYP1A2* (*-163C > A*, rs762551, вариант *CYP1A2\*1F*) приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности (Miyayama et al., 2004).

Ген *CYP2F1* отвечает за биоактивацию ряда специфичных для легочной ткани токсикантов с потенциальным канцерогенным эффектом. Экспрессия гена *CYP2F1* имеет высокую тканеспецифичность, наибольший уровень экспрессии выявлен в легких (Baldwin et al., 2004). Фермент метаболизирует два токсических вещества — нафталин и 3-метилендол. Нафталин — токсическое вещество, выявляется повсеместно в окружающей среде, в сигаретном дыме, продуктах горения дизельного топлива. В легких имеется более 40 видов клеток, однако только эпителиальные клетки Клара бронхоальвеолярного эпителия особенно чувствительны к повреждающему действию данного вещества (Lanza et al., 1999). Идентифицированы 24 однонуклеотидные замены в различных участках гена. Наиболее частым является гаплотип *CYP2F1\*2A* (25,6 %), представленный комбинацией 9 мутаций, включающей две миссенс-мутации (*Asp218Asn* и *Gln266His*) и инсерцию 1 п. н. (*c.14\_15insC*). Эта инсерция приводит к появлению преждевременного стоп-кодона во вто-

ром экзоне и, как следствие, к синтезу сильно укороченного белкового продукта, не обладающего каталитической активностью (Tourmel et al., 2007).

НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктаза 1 (NQO1) — является цитозольным ферментом, который катализирует двухэлектронное восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул (АКМ), таким образом, защищая клетку от окислительного стресса (Zhang et al., 2003). С другой стороны, NQO1 метаболически активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме, пище (Sunaga et al., 2002). Активность фермента находится в прямой зависимости от присутствия того или иного полиморфного варианта гена. Замена (609C>T, rs1800566, Pro187Ser) выражается тремя фенотипами: фенотип (Pro/Pro) характеризуется полной или нормальной активностью фермента, гетерозиготный фенотип (Pro/Ser) — трехкратным снижением активности фермента, а гомозиготный фенотип (Ser/Ser) — полным отсутствием ферментативной активности (Sunaga et al., 2002). Мета-анализы установили взаимосвязь данного SNP с риском развития рака мочевого пузыря, органов пищеварительного тракта (Lajin, Alachkar A., 2013; Zhu et al., 2013).

Уридин дифосфатглюкуронозил трансферазы (UGT) катализируют связывание с глюкуроновой кислотой многих лекарств, эндогенных соединений — билирубина, стероидных гормонов, жирорастворимых витаминов, биогенных аминов, ряда ксенобиотиков (Гуляева, Райс, 2003). Конъюгация с глюкуроновой кислотой придает конъюгированному соединению большую полярность, водорастворимость, усиливая его экскрецию. Однако иногда глюкурониды могут участвовать в последующих метаболических процессах, растворяясь и проникая в различные ткани, где проявляют токсические, в том числе канцерогенные эффекты (Середенин, 2004). Полиморфный вариант 2146C>T приводит к аминокислотной замене Tyr268His, возможно, влияющей на активность фермента (Lin et al., 2005). Ассоциация полиморфного варианта 2146C>T гена *UGT2B7* установлена с раком мочевого пузыря у рабочих, контактирующих с бензидином (Lin et al., 2005).

**Глутатион-S-трансфераза класса пи ( $\pi$ ) (*GSTP1*)** участвует в детоксикации эпоксидпроизводных ПАУ, пестицидов и в процессах канцерогенеза (Райс, Гуляева, 2003). В респираторном тракте ген *GSTP1* предпочтительно экспрессируется в эпителиальных клетках, альвеолярных макрофагах и бронхиолах, составляя 83 % от всего пула легочных GST. Полиморфизм 313A>G (rs1695) в 5-м экзоне гена приводит к замене Ile105Val, которая затрагивает сайт связывания фермента с определенными субстратами. В 6-м экзоне гена *GSTP1* описана редкая транзигция 341C>T (rs1138272), сопровождающаяся изменением аминокислотной последовательности фермента Ala114Val (Watson et al., 1998). Ассоциации

полиморфного локуса 313A>G (rs1695) с хронически-ми обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) являются наиболее многочисленными и воспроизводимыми (Castaldi et al., 2010; Smolonska et al., 2009).

**Каталаза (*CAT*)** — гемсодержащий фермент, в организме человека и животных максимальное содержание фермента обнаружено в эритроцитах, печени и почках. В клетках каталаза локализована преимущественно (80 %) в пероксисомах, особо высока концентрация фермента в альвеолярных пневмоцитах II типа и макрофагах (Kinnula, 2005). Каталаза препятствует накоплению перекиси водорода, оказывающей повреждающее действие на клеточные компоненты, путем разложения  $H_2O_2$  до воды и кислорода. Полиморфный локус 1167 C>T (rs769217) находится в 9-м экзоне и не приводит к аминокислотной замене. Локус-262C>T (rs1001179) расположен в промоторном регионе (Nadif et al., 2005). Данный полиморфизм влияет как на уровень базальной экспрессии каталазы, так и на уровень фермента в эритроцитах (Forsberg et al., в 2001). Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *CAT* был проведен при различных многофакторных заболеваниях (Park et al., 2011; Lakhdar et al., 2011; Ji et al., 2011).

Цель исследования заключалась в том, чтобы на основе комплексного анализа полиморфных локусов генов *CYP1A2* (-163C>A, -2467delT), *CYP2F1* (c.14\_15insC), *NQO1* (465C>T, 337T>C), *UGT2B7* (2146C>T), *CAT* (-262C>T, 1167 C>T), *GSTP1* (313A>G, 341C>T) и факторов окружающей среды охарактеризовать особенности формирования наследственной предрасположенности к развитию профессионального хронического бронхита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 122 больных с профессиональным хроническим бронхитом. Диагностика профессионального заболевания проводилась сотрудниками ФГУН УфНИИ Медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г. Уфы в соответствии с нормативами, изложенными в сборнике нормативно-методической документации по профпатологии и гигиене труда от 1998 и 2005 гг. Обязательное клиническое обследование включало спирометрическое исследование функций внешнего дыхания, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, фибробронхоскопию, бронхографию. Проводилось подробное изучение характера действующего этиологического фактора и выполняемой работы, особенностей клинической формы заболевания, конкретных санитарно-гигиенических условий производственной среды и трудового процесса, стажа работы во вредных условиях труда, профессионального маршрута. Характеристика больных приведена в таблице 1. Из 122 обследованных больных с профессиональным хроническим бронхитом 85 человек (69,67 %)

Таблица 1

**Характеристика группы больных с профессиональным хроническим бронхитом**

	Больные профессиональным хроническим бронхитом	Здоровые рабочие	P
Пол: абс. (%)			
М	87 (71,31)	158 (95,18)	0,00001
Ж	35 (28,69)	8 (4,82)	
Возраст (лет) М ± m	55,69 ± 9,46	46,01 ± 6,99	0,00001
Этническая принадлежность: абс. (%)			
Русские	45 (36,89)	84 (50,60)	0,028
Татары	77 (63,11)	82 (49,40)	
Стаж работы во вредных условиях труда, лет	21,70 ± 8,27	16,57 ± 6,77	0,00001
Индекс курения у курильщиков, (PY) М ± m	19,97 ± 12,32	18,62 ± 12,55	0,668
Индекс курения с учетом некурящих, (PY) М ± m	6,22 ± 11,52	11,72 ± 13,39	0,00001
Статус курения абс. (%)			
Курильщики/бывшие курильщики некурящие	37 (30,33) 85 (69,67)	104 (62,65) 62 (37,35)	0,00001
Данные спирографии (% от должного)			
ОФВ1	51,62 ± 17,51	н/д	—
ОФВ1/ФЖЕЛ	105,2 ± 19,04		
ЖЕЛ	49,53 ± 15,28		
ФЖЕЛ	51,61 ± 16,49		
Всего	122	166	—

страдало пылевым бронхитом, 37 (30,33 %) — токсико-пылевым бронхитом.

В группу профессиональных больных вошли следующие категории рабочих: электрогазосварщики (N = 42; 34,43 %); проходчики, взрывники, крепильщики, бурильщики, горнорабочие (N = 15; 12,3 %); машинисты бульдозеров, экскаваторов, буровых станков (N = 10; 8,2 %); аппаратчики (N = 7; 5,74 %); шлифовальщики (N = 6; 4,92 %); обрубщики (N = 4; 3,28 %); операторы (N = 3; 2,46 %); формовщики (N = 3; 2,46 %); пресовщики (N = 2; 1,64 %); дробильщики (N = 2; 1,64 %) и другие (N = 28; 22,93 %).

В качестве группы сравнения были обследованы 166 здоровых рабочих следующих профессий: электрогазосварщики — 42 человека (25,30 %); машинисты ПДМ — 26 человек (15,66 %); машинисты буровых и насосных установок — 20 человек (12,05 %); машинисты экскаватора и электровоза — 13 человек (7,83 %); машинисты разрушения негабаритной горной массы — 6 человек (3,62 %); проходчики — 19 человек (11,45 %); крепильщики — 17 человек (10,24 %); взрывники — 12 человек (7,23 %); горные мастера — 11 человек (6,62 %).

**Проведение ПЦР-ПДРФ-анализа.** ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием

фенольно-хлороформной экстракции. Для проведения анализа ассоциации были отобраны 10 полиморфных локусов генов метаболизма свободных радикалов и токсических соединений: *CYP1A2* (-163C>A, rs762551; -2467delT, rs35694136), *CYP2F1* (c.14\_15insC, rs11399890), *NQO1* (465C>T, rs1131341; 337T>C, rs1051740), *UGT2B7* (2146C>T, rs7439366), *CAT* (-262C>T, rs1001179; 1167 C>T, rs769217), *GSTP1* (313A>G, rs1695; 341C>T, rs1138272), которые анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим расщеплением ферментами *Bsp120I*, *FauNDI*, *Hae III*, *MspI*, *EcoRV*, *BseGI*, *SmaI*, *BstXI*, *BsoMAI*, *Bst FNI* производства «СибЭнзим» (Россия) и «Fermentas» (Литва), при условиях, рекомендованных фирмами производителями. ПЦР проводили в стандартных условиях с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* («СибЭнзим»). Олигонуклеотидные праймеры и методы идентификации изученных локусов были описаны ранее (Sacshe et al., 2003; Pavanello et al., 2010; Tournel et al., 2007; Park et al., 2003; Sanyal et al., 2004; Lin et al., 2005; Forsberg et al., 2001; Зотова и соавт., 2004; Harries et al., 1997; Ivaschenko et al., 2002)

**Статистическая обработка результатов.** Оценка частоты редкого аллеля, соответствие распределения

частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга, статистическую значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов (тест  $\chi^2$  на гомогенность выборок и значение P-value для теста) проводили в программе PLINK v. 1.07 (Purcell S. et al., 2007).

Логистическая регрессия использовалась для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной) с учетом количественных признаков (стаж работы во вредных условиях, этническая принадлежность, статус и индекс курения), вводимых в уравнение регрессии в качестве независимых переменных. Экспоненту отдельного коэффициента регрессии (beta), интерпретировали как отношение шансов (OR) для логистической модели с расчетом 95 %-го доверительного интервала. Проверку гипотезы о существенности построенной модели с учетом всех переменных проводили на основании теста отношения правдоподобия и его значимости  $P_{adj}$ . Для минимизации статистической ошибки первого типа вводили поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони): значение  $P$  умножали на количество полиморфных локусов ( $n = 10$ ) отобранных для анализа ассоциации и получали новое значение  $P_{cor}$ . Регрессионный анализ использовался для оценки взаимодействия полиморфного локуса и фактора внешней среды (статуса и индекса курения, стажа работы во вредных производственных условиях). Регрессионный анализ проводился с использованием пакетов программ PLINK v. 1.07 (Purcell S. et al., 2007) и SNPStats (Solé X. et al., 2006).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ ассоциации полиморфных локусов ген-кандидатов с развитием профессионального хронического бронхита

Прежде чем приступить к анализу ассоциации ген-кандидатов с развитием ПХБ была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов полиморфных локусов равновесию Харди–Вайнберга. По локусам *CYP1A2* ( $-163C > A$ , rs762551), *CYP2F1* (с.14\_15insC, rs11399890), *NQO1* ( $465C > T$ , rs1131341;  $337T > C$ , rs1051740), *UGT2B7* ( $2146C > T$ , rs7439366), *CAT* ( $1167C > T$ , rs769217), *GSTP1* ( $313A > G$ , rs1695;  $341C > T$ , rs1138272) распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. В то же время было выявлено несоответствие уравнению в группе здоровых высокостажированных рабочих, связанное с увеличением доли гомозигот по частому аллелю и снижением выявленного уровня гетерозигот против ожидаемого по локусам *CAT* ( $1167C > T$ ) (25,30 % против 35,95 %;  $P = 0,0003$ ), *CYP1A2* ( $-2467delT$ ) (17,47 % против 26,00 %;  $P = 0,00015$ ). Это может быть обусловлено отбором против гетерозигот и гомозигот по редким аллелям. Возможно, в связи с постоянным, направлен-

ным, происходящим в течение длительного времени воздействием определенных факторов производственной среды, среди работающих происходит отбор против аллелей, ассоциированных с высоким риском заболевания.

Проведен сравнительный анализ группы больных с ПХБ и здоровых высокостажированных рабочих (табл. 2). Статистически значимые различия между группами были выявлены по полиморфным вариантам генов *UGT2B7* ( $2146C > T$ ), *NQO1* ( $465C > T$ ), *CYP1A2* ( $-2467delT$ ), *GSTP1* ( $313A > G$ ), *CAT* ( $-262C > T$ ). Анализ ассоциации с развитием ПХБ с расчетом показателя отношения шансов и значимости для конкретных полиморфных вариантов проводили только с данным спектром локусов. Так, была установлена ассоциация локусов  $-2467delT$  гена *CYP1A2* ( $P = 0,02$ ,  $P_{cor} = 0,2$ ,  $OR = 2,05$ ),  $2146C > T$  гена *UGT2B7* ( $P = 0,002$ ,  $P_{cor} = 0,02$ ,  $OR = 2,33$ ),  $-262C > T$  гена *CAT* ( $P = 0,02$ ,  $P_{cor} = 0,2$ ,  $OR = 2,00$ ) с развитием профессионального хронического бронхита, однако при введении коррекции на множественность, взаимосвязь сохранилась лишь для локуса  $2146C > T$  гена *UGT2B7* в рецессивной модели.

### Анализ ассоциации полиморфных локусов ген-кандидатов с развитием профессионального хронического бронхита с учетом стажа работы во вредных условиях труда

Вклад количественной переменной — стажа работы в развитие ПХБ самый значительный ( $\beta = 0,09004$ ,  $t = 5,244$ ,  $P = 1,573e-07$ ). Поскольку среди больных ПХБ курильщиков было меньшинство, то оценка вклада таких факторов, как статус и индекс курения, в развитие заболевания дает отрицательные значения коэффициентов регрессии  $\beta$ .

Включение в лог-регрессионную модель таких факторов, как этническая принадлежность, стаж работы во вредных производствах, статус и индекс курения, позволил выявить значимые ассоциации изученных локусов с развитием ПХБ (табл. 3).

Выявлена ассоциация гомозиготного по частому аллелю генотипа *CC* локуса *NQO1* ( $465C > T$ ) ( $P_{adj} = 0,0004$ ,  $P_{cor} = 0,004$ ,  $OR = 3,57$ ) с развитием ПХБ. Генотип *TC* локуса *NQO1* ( $465C > T$ ) ( $P_{adj} = 0,0004$ ,  $P_{cor} = 0,004$ ,  $OR = 0,25$ ) и гаплотип *C-T* по локусам  $609C > T$  и  $465C > T$  гена *NQO1* ( $P_{adj} = 0,00087$  в целом,  $OR = 0,3195$  % CI 0,12–0,80) являются маркерами устойчивости к действию производственных факторов (табл. 4).

НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктаза 1, с одной стороны, катализирует двухэлектронное восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и АФК, таким образом защищая клетку от окислительного стресса (Zhang et al., 2003). С другой стороны, активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, присутствующие в табачном дыме, производственной среде

Таблица 2

**Распределение частот полиморфных вариантов генов-кандидатов в группах больных профессиональным хроническим бронхитом и здоровых рабочих**

Ген, полиморфизм SNP	Редкий Аллель (D)	Частый Аллель (d)	Генотипы, аллели, модель	Больные ПХБ абс. (%)	Здоровые рабочие абс. (%)	P, OR (95 %CI)
<i>CYP1A2</i> -2467delT rs35694136	d	n	dd/dn/nn	7/37/78 (5,74/30,33/63,93)	11/29/126 (6,63/17,47/75,90)	0,04
			d/n	51/193 (20,90/79,10)	51/281 (15,36/84,64)	0,09
			dn vs dd, nn	37/85	29/137	0,02 2,05 (1,17–3,58)
			dd, dn vs nn	44/78	40/126	0,03 1,77 (1,06–2,96)
<i>CYP1A2</i> -163C>A rs762551	C	A	CC/CA/AA	10/54/58 (8,20/44,26/47,54)	18/73/75 (10,84/43,98/45,18)	0,74
			C/A	74/170 (30,33/69,67)	109/223 (32,83/67,17)	0,52
<i>CYP2F1</i> c.14_15insC rs11399890	Ins	n	II/IN/NN	9/26/87 (7,38/21,31/71,31)	9/57/100 (5,42/34,34/60,24)	0,05
			I/N	44/200 (18,03/81,97)	75/257 (22,59/77,41)	0,18
<i>NQO1</i> 609C>T rs1800566	T	C	TT/TC/CC	6/41/75 (4,92/33,61/61,48)	9/55/102 (5,42/33,13/61,45)	0,98
			T/C	53/191 (21,72/78,28)	73/259 (21,99/78,01)	0,98
<i>NQO1</i> 465C>T rs1131341	T	C	TT/TC/CC	0/9/113 (0/7,38/92,62)	0/41/125 (0/24,70/75,30)	0,001
			T/C	9/235 (3,69/96,31)	41/291 (12,35/87,65)	0,0001
<i>UGT2B7</i> 2146C>T rs7439366	T	C	TT/TC/CC	17/60/45 (13,93/49,18/36,89)	29/87/29 (20,00/60,00/20,00)	0,008
			T/C	94/150 (38,52/61,48)	145/145 (50,00/50,00)	0,008 1,59 (1,12–2,25)
			CC vs TC, TT	77/45	116/29	0,002 2,33 (1,35–4,04)
			CC (0) TC (1) TT (2) (аддитивная)	–	–	0,005 0,58 (0,40–0,85)
<i>CAT</i> -262C>T rs1001179	T	C	TT/TC/CC	9/29/84 (7,38/23,77/68,85)	2/55/109 (1,20/33,13/65,66)	0,01
			T/C	47/197 (19,26/80,74)	59/273 (17,77/82,23)	0,65
			TT vs TC, CC	9/113	2/164	0,02 2,00 (1,14–2,40)
<i>CAT</i> 1167C>T rs769217	T	C	TT/TC/CC	6/33/83 (4,92/27,05/68,03)	18/42/106 (10,84/25,30/63,86)	0,1987
			T/C	45/199 (18,44/81,56)	78/254 (23,49/76,51)	0,1438
<i>GSTP1</i> 313A>G rs1695	G	A	GG/GA/AA	12/35/75 (9,84/28,69/61,48)	6/75/85 (3,61/45,18/51,20)	0,005
			G/A	59/185 (24,18/75,82)	87/245 (26,20/73,80)	0,58
			GA vs GG, AA	35/87	75/91	0,007 0,48 (0,29–0,80)
			GG vs AA, GG	12/110	6/160	0,05
<i>GSTP1</i> 341C>T rs1138272	T	C	TT/TC/CC	3/13/106 (2,46/10,66/86,89)	1/23/142 (0,60/13,86/85,54)	0,31
			T/C	19/225 (7,79/92,21)	25/307 (7,53/92,47)	0,91

Здесь и далее в таблицах OR — отношение шансов, CI95 — 95 % доверительный интервал для OR; если редкий аллель — D, частый аллель — d. аддитивная модель на дозу редкого аллеля (увеличение дозы редкого аллеля в ряду: dd (0) > Dd (1) > DD (2))

Таблица 3

Ассоциация полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием ПХБ с учетом этнической принадлежности, стажа работы, статуса и индекса курения

Локус	Генотип риска модель	с ПХБ в целом (N = 288)		с ПХБ у курильщиков (N = 141)		с ПХБ у некурящих (N = 147)	
		P <sub>adj</sub>	OR <sub>adj</sub> (95 % CI)	P <sub>adj</sub>	OR <sub>adj</sub> (95 % CI)	P <sub>adj</sub>	OR <sub>adj</sub> (95 % CI)
<i>NQO1</i> (465C > T)	CC	0,0004	3,57 (1,35–6,72)	–	–	0,0003	6,54 (3,22–21,33)
<i>NQO1</i> (465C > T)	TC	0,0004	0,25 (0,10–0,58)	–	–	0,0003	0,14 (0,04–0,46)
<i>CYP1A2</i> (-2467delT)	del/n	0,0041	2,17 (1,20–3,91)	0,0043	4,19 (1,56–11,23)	–	–
<i>CAT</i> (1167C > T)	TT	0,0065	0,18 (0,05–0,70)				
<i>GSTP1</i> (313A > G)	AG	0,0049	0,50 (0,29–0,84)				
<i>CYP2F1</i> (c.14_15insC)	w/ins	0,0048	0,44 (0,24–0,79)				
<i>UGT2B7</i> (2146C > T)	CC	0,0024	2,313 (1,30–4,14)	–	–	0,011	3,21 (1,22–7,02)
<i>UGT2B7</i> (2146C > T)	TT			0,022	0,53 (0,29–0,95)	–	–
<i>UGT2B7</i> (2146C > T)	TC			–	–	0,004	0,32 (0,14–0,71)

P<sub>adj</sub> — значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом этнической принадлежности, стажа работы, статуса и индекса курения. OR<sub>adj</sub> — отношение шансов с учетом всех факторов. N — количество индивидов (больные – контроль), включенных в анализ ассоциации

(Sunaga et al., 2002). Гигиенические условия труда рабочих, отобранных нами в качестве контроля для сравнения с ПХБ, характеризуются интенсивным воздействием на организм работающих комплекса вредных производственных факторов, включающих запыленность воздуха аэрозолями сложного химического состава (Аскарлова, Терегулова, 2005). Несомненно, условия и характер труда влияют на здоровье работающих и являются значимым фактором отбора индивидов, наиболее устойчивых к действию неблагоприятных факторов производствен-

ной среды. Повышенная индивидуальная чувствительность некоторых людей к производственным факторам в значительной мере обусловлена наследственными особенностями. Этот феномен давно известен из врачебной практики и характерен главным образом для болезней, возникающих в результате сложного взаимодействия организма и среды, примером которых являются профессиональные патологии (Измеров, Каспаров, 2002). С этой точки зрения вполне вероятно, что в условиях длительного действия однотипных производственных факторов

Таблица 4

Анализ ассоциации гаплотипов генов *NQO1* и *CAT* с развитием ПХБ в группах дифференцированных по статусу курения

Гаплогруппа	Без учета факторов (N = 288)		С учетом стажа работы, статуса курения, индекса курения, этнической принадлежности (N = 288)		Курильщики (N = 141)		Некурящие (N = 147)	
	OR (95 % CI)	P	OR <sub>adj</sub> (95 % CI)	P <sub>adj</sub>	OR (95 % CI)	P	OR <sub>adj</sub> (95 % CI)	P <sub>adj</sub>
<i>NQO1</i> (609C > T и 465C > T)								
C-C	1,00	–	1,00	–	0	–	–	–
T-C	1,04 (0,67–1,62)	0,85	0,96 (0,59–1,57)	0,87	0,86 (0,45–1,66)	0,65	0,97 (0,51–1,85)	0,93
C-T	<b>0,31 (0,12–0,80)</b>	<b>0,016</b>	<b>0,28 (0,10–0,81)</b>	<b>0,02</b>	0,74 (0,24–2,26)	0,6	0,05 (0,01–0,41)	0,0057
Ассоциация гаплотипов в целом (P)		<b>0,00087</b>		<b>0,0053</b>		0,4229		<b>0,00093</b>
<i>CAT</i> (-262C > T и 1167C > T)								
C-C	1,00		1,00					
C-T	0,71 (0,48–1,06)	0,097	<b>0,54 (0,33–0,88)</b>	<b>0,014</b>				
T-C	0,93 (0,59–1,45)	0,74	0,98 (0,58–1,65)	0,93				
Ассоциация гаплотипов в целом (P)		0,17		<b>0,009</b>				

происходит отбор против гомозигот по частому аллелю *C* полиморфного локуса *NQO1* (*465C > T*).

Показано, что полиморфный вариант *CC* локуса *UGT2B7* (*2146C > T*) ассоциируется с развитием ПХБ у рабочих ( $P_{\text{adj}} = 0,0024$ ,  $OR_{\text{adj}} = 2,31$ ). Тогда как в группе здоровых рабочих доля гомозигот и гетерозигот по редкому аллелю увеличена (20 % и 60 % против 13,93 % и 49,18 % в группе больных;  $P = 0,005$ ,  $OR = 0,58$  в аддитивной модели) (табл. 3). В литературе имеются данные о вовлеченности полиморфного варианта *UGT2B7* (*2146C > T*) в развитие рака мочевого пузыря, индуцированного бензидином у рабочих (Lin et al., 2005).

Доля гетерозигот по локусу *CYP1A2* (*-2467delT*) среди больных ПХБ была выше, чем среди здоровых рабочих (30,33 % против 17,47 %;  $P_{\text{adj}} = 0,0041$ ,  $OR_{\text{adj}} = 2,17$ ) (табл. 2). Имеются данные о вовлеченности данного полиморфного варианта в развитие многофакторной патологии у курильщиков (Pavanello et al., 2010; Vozina et al., 2009). В мета-анализе, проведенном Tian Z. et al., (2013), показана ассоциация аллеля *A* *CYP1A2* *1F* с риском развития рака молочной железы и яичников у европеоидов (Tian et al., 2013; Gervasini G. et al., 2013) показали ассоциацию полиморфизма *-2467T/delT* и гаплотипа *CYP1A2\*1V* (*-163C > A*, *-2467T > delT*) с риском развития рака легкого ( $OR = 0,47$  ( $0,2-0,9$ );  $P = 0,02$  and  $OR = 0,13$  ( $0,02-1,0$ );  $P = 0,04$ ; соответственно). (Gervasini et al., 2013). Выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена *CYP1A2* с лекарственной терапией при ХОБЛ (Uslu et al., 2010).

Доля гетерозигот по локусу *CYP2F1* (*c.14\_15insC*) значимо выше в группе высокостажированных здоровых рабочих (34,34 % против 21,31 %;  $P_{\text{adj}} = 0,005$ ,  $OR = 0,44$ ). При этом такой уровень значимости удается выявить только после коррекции на факторы среды и этническую принадлежность (табл. 2). Ранее была показана значимая ассоциация полиморфного локуса *CYP2F1* (*c.14\_15insC*) с развитием хронических бронхо-легочных заболеваний у детей, также было показано взаимодействие локуса *CYP2F1* (*c.14\_15insC*) со статусом курения при формировании ХОБЛ (Корытина Г.Ф., с соавт., 2013). Работ по ассоциации полиморфных локусов данного гена с многофакторной патологией ранее не проводилось. Полученные нами результаты указывают на вовлеченность *CYP2F1* в патогенез хронических заболеваний органов дыхания, что требует дальнейшего изучения.

Маркером устойчивости к развитию ПХБ у рабочих является гетерозиготный генотип локуса *GSTP1* (*313A > G*) ( $P_{\text{adj}} = 0,005$ ,  $OR_{\text{adj}} = 0,50$ ) (табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами анализа ассоциации данного локуса с развитием ХОБЛ и хронических бронхолегочных заболеваний у детей, когда маркером риска является генотип *AA* локуса *GSTP1* (*313A > G*), а гетерозиготный генотип является маркером устойчивости к развитию бронхолегочной патологии

(Корытина Г.Ф., с соавт., 2013). В респираторном тракте *GSTP1* составляет 90 % от всего пула легочных глутатион-S-трансфераз. Ген *GSTP1* преимущественно экспрессируется в эпителиальных клетках, альвеолярных макрофагах и бронхиолах (Watson et al., 1998; Kinnula, 2005). Данные литературы по ассоциации полиморфных вариантов гена *GSTP1* с хроническими многофакторными заболеваниями противоречивы. Исследователями из Японии была выявлена ассоциация хронических заболеваний дыхательной системы с частым аллелем *A* локуса *GSTP1* (*313A > G*), тогда как у больных из Великобритании была выявлена ассоциация заболевания легких с редким аллелем *G* (Harriss et al., 1997). Вместе с тем в проведенном анализе Egan et al., (2004) ассоциации полиморфного локуса *GSTP1* (*313A > G*) с хроническими заболеваниями органов дыхания не выявлено. Генотип *GG* полиморфного локуса *GSTP1* (*313A > G*) ассоциирует с развитием ХОБЛ у жителей Туниса (Lakhdar et al., 2010). В обзоре Bentley et al., (2008) показано, что в большей части исследований, посвященных ассоциации локуса *GSTP1* (*313A > G*) с ХОБЛ, показана протективная роль гетерозиготного генотипа (Bentley et al., 2008). В исследовании Foreman et al., (2008) ассоциации с развитием ХОБЛ полиморфных вариантов гена *GSTP1* в популяции европеоидов из США выявлено не было (Foreman et al., 2008). Установлено, что аллель *G* является маркером устойчивости к развитию бронхиальной астмы, а генотип *AA* ассоциируется с развитием ХОБЛ (Imboden et al., 2007). В целом ассоциации полиморфного локуса *GSTP1* (*313A > G*) ХОБЛ являются наиболее многочисленными и воспроизводимыми (Castaldi et al., 2010; Smolonska et al., 2009). Данные литературы по ассоциации полиморфных вариантов гена *GSTP1* с профессиональными заболеваниями весьма малочисленны. Так, Yucesoy B. et al. (2005), не обнаружил ассоциаций полиморфных вариантов гена *GSTP1* с развитием прогрессирующего фиброза. Однако *GSTP1* является не только важным ферментом биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантой защиты, а действует еще и как прямой ингибитор JNK1-киназы, фосфорилирующей N-концевой фрагмент транскрипционного фактора *c-Jun* (*c-Jun* N-terminal kinase 1). Соответственно, низкий уровень экспрессии или активности *GSTP1* способствует апоптозу эпителиальных клеток легочной ткани (Ishii et al., 2003; Imboden et al., 2007).

В группе больных с ПХБ частота гомозиготного по редкому аллелю генотипа *TT* полиморфного локуса *CAT* (*-262C > T*) составляет 7,28 % против 1,20 % в группе здоровых рабочих ( $P = 0,02$ ) (табл. 2). Анализ ассоциации в лог-регрессионной модели с учетом таких факторов, как этническая принадлежность, статус и индекс курения, стаж работы, выявил маркеры устойчивости к развитию ПХБ — генотип *TT* полиморфного локуса *CAT* (*1167C > T*) ( $P_{\text{adj}} = 0,0065$ ,  $OR_{\text{adj}} = 0,18$ ) и гаплотип *C-T* гена *CAT* по локу-

сам  $-262C > T$  и  $1167C > T$  ( $P_{adj} = 0,0074$  в целом,  $OR = 0,54$ ) (табл. 2, 4).

#### Анализ взаимодействий средовых и генетических факторов при формировании профессионального хронического бронхита

Изучено взаимодействие статуса и индекса курения с полиморфными вариантами генов-кандидатов при развитии ПХБ. Статистически значимые взаимодействия со статусом курения определены для полиморфного локуса *UGT2B7* ( $2146C > T$ ) в модели сверхдоминирования ( $P_{interact} = 0,015$ ), с индексом курения для локуса *CYP2F1* в аддитивной модели ( $c.14\_15insC$ ) ( $P_{interact} = 0,05$ ).

Среди внешнесредовых факторов, оказывающих влияние на формирование профессиональной патологии, большое значение имеет стаж работы во вредных производствах, который является своего рода показателем длительности воздействия определенного фактора на организм работающего и, несомненно, играет важную роль в формировании ПХБ.

Оценка влияния этого фактора на полученные ассоциации с изученными генетическими локусами статистически значимых взаимодействий со стажем работы не выявила.

Анализ взаимодействий генотип-среда проводился также путем сопоставления величин отношения шансов, рассчитанных для полиморфных локусов генов-кандидатов в группах, сформированных по критерию наличия или отсутствия влияния средового фактора — у курильщиков и некурящих. Статистически значимые результаты анализа ассоциации с развитием ПХБ в группах, дифференцированных по статусу курения, приведены в табл. 5. Так, ассоциация с развитием ПХБ была выявлена как в группе курильщиков, так и среди некурящих для локуса  $2146C > T$  гена *UGT2B7*.

Гомозиготный по редкому аллелю генотип ТТ полиморфного локуса *UGT2B7* ( $2146C > T$ ) является маркером устойчивости к развитию ПХБ у курильщиков ( $P = 0,027$ ,  $OR = 0,28$ ). В группе некурящих гетерозиготный генотип локуса *UGT2B7* ( $2146C > T$ ) чаще встречался среди здоровых высокостажированных рабочих (73,47 % против 45,88 %,  $P = 0,0017$ ,  $OR = 0,31$ ), тогда как риск развития ПХБ возрастает у гомозигот по частому аллелю СС ( $P = 0,0029$ ,  $OR = 3,62$ ) (табл. 3, 5).

Только у курильщиков ассоциация с развитием ПХБ была показана с полиморфными вариантами локусов *CYP1A2* ( $-2467delT$ ) и *CYP2F1* ( $c.14\_15insC$ ). Так, гетерозиготный генотип полиморфного локуса *CYP1A2* ( $-2467delT$ ) в группе больных встречался с частотой 32,43 % против 15,38 % в контроле ( $P_{adj} = 0,0043$ ,  $OR_{adj} = 4,19$ ) (табл. 3, 5). Маркером устойчивости к действию факторов производственной среды является гетерозиготный генотип полиморфного локуса *CYP2F1* ( $c.14\_15insC$ ) ( $P = 0,035$ ,  $OR = 0,41$ ) (табл. 5).

Гетерозиготный генотип полиморфного локуса *NQO1* ( $465C > T$ ) и гаплотип С-Т гена *NQO1* по ло-

кусам  $609C > T$  и  $465C > T$  являются маркерами устойчивости к развитию ПХБ у рабочих ( $P_{adj} = 0,0003$ ,  $OR_{adj} = 0,14$  и  $P = 0,0057$ ,  $OR_{adj} = 0,05$ ) (табл. 3, 4).

Таким образом, в результате анализа при формировании ПХБ выявлены значимые взаимодействия со статусом и интенсивностью курения полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *UGT2B7* ( $2146C > T$ ), *CYP2F1* ( $c.14\_15insC$ ), играющих ключевую роль в метаболизме токсических соединений. Спектр маркеров, связанных с формированием ПХБ различается в группах курящих и некурящих рабочих.

Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ № 14-04-97006 р\_поволжье\_а, 14-06-97003 р\_поволжье\_а, 13-04-00287 А и РГНФ № 13-06-00101.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аскарлова З. Ф., Тергулова З. С. (2005) Научное обоснование медико-профилактических мероприятий среди рабочих Учалинского горно-обогатительного комбината Республики Башкортостан. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы медицины труда»: С. 353–356.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины (2009) Под. ред. В. С. Баранова. СПб.: Н-Л. 528 с.
3. Зотова Е. В., Савостьянов К. В., Чистяков Д. А., Бурса Т. Р., Галеев И. В., Строков И. А., Носиков В. В. (2004) Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1. Молекулярная биология. Т. 38 (2): С. 244–249.
4. Корягина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Кочетова О. В., Викторова Т. В. (2013) Ассоциация полиморфных локусов генов метаболизма токсических соединений и свободных радикалов с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких. Медицинская генетика. № 8: С. 32–42.
5. Медицина труда. Введение в специальность: пособие для последипломной подготовки врачей (2002) Под ред. Измеров Н. Ф., Каспаров А. А. М.: Медицина. 392 с.
6. Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф. (2003) Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск: 203 с.
7. Пульмонология: национальное руководство (2009) Под. ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 960 с.
8. Середенин С. Б. (2004) Лекции по фармакогенетике. М.: Издательство: медицинское информационное агентство. 303 с.
9. Baldwin R. M., Jewell W. T., Fanucchi M. V., Plopper C. G., Buckpitt A. R. (2004) Comparison of pulmo-

Таблица 5

Полиморфные локусы, для которых получены статистически значимые ассоциации с развитием ПХБ у курящих и некурящих

Ген, полиморфный локус SNP	Редкий аллель	Частый аллель	Генотипы аллели модель	Больные ПХБ абс. (%)	Здоровые рабочие абс. (%)	P, OR (CI95 %)
Курящие						
<i>CYP1A2</i> -2467delT rs35694136	d	n	dd/dn/nn	1/12/24 (2,70/32,43/64,86)	6/16/82 (5,77/15,38/78,85)	0,085
			d/n	14/60 (18,92/81,08)	28/180 (13,46/86,54)	0,346
			dn vs dd, nn	12/25	16/88	0,031 2,64 (1,11–6,30)
<i>CYP2F1</i> c.14_15insC rs11399890	Ins	n	II/IN/NN	2/8/27 (5,41/21,62/72,97)	5/42/57 (4,81/40,38/54,81)	0,111
			I/N	12/62 (16,22/83,78)	52/156 (25,00/75,00)	0,165
			IN vs II, NN	8/29	42/62	0,035 0,41 (0,17–0,98)
			NN vs IN, II	10/27	47/57	0,049
<i>UGT2B7</i> 2146C > T rs7439366	T	C	TT/TC/CC	3/21/13 (8,11/56,76/35,14)	23/51/22 (23,96/53,13/22,92)	0,062
			T/C	27/47 (36,49/63,51)	97/95 (50,52/49,48)	0,055
			TT vs TC, CC	3/34	23/73	0,027 0,28 (0,08–1,00)
			CC (0) TC (1) TT (2) (аддитивная)	-	-	0,03 0,53 (0,29–0,95)
Некурящие						
<i>UGT2B7</i> 2146C > T rs7439366	T	C	TT/TC/CC	14/39/32 16,47/45,88/37,65	6/36/7 (12,24/73,47/14,29)	0,0041
			T/C	67/103 (39,41/60,59)	48/50 (48,98/51,02)	0,163
			TC vs TT, CC	39/46	36/13	0,0017 0,31 (0,14–0,66)
			CC vs TC, TT	53/32	42/7	0,0029 3,62 (1,35–10,05)
<i>NQO1</i> 465C > T rs1131341	T	C	TT/TC/CC	0/4/81 (0/4,71/95,29)	0/16/46 (0/25,81/74,19)	0,0002
			T/C	4/166 (2,35/97,65)	16/108 (12,90/87,10)	0,0017 6,14 (1,86–22,38)
			TC vs TT, CC	4/81	16/46	0,0002 0,14 (0,04–0,45)
			CC vs TC, TT	4/81	16/46	0,0002 7,04 (2,03–26,68)

- nary/nasal CYP2F expression levels in rodents and rhesus macaque. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol. 309: P. 127–36.
10. Bentley A. R., Emrani P., Cassano P. A. (2008) Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. V. 63: P. 956–961.
11. Bozina N., Bradamante V., Lovrić M. (2009) Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP

- as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol.* Vol. 60 (2): P. 217–242.
12. Castaldi P. J., Cho M. H., Cohn M., Langerman F., Moran S., Tarragona N., Moukhachen H., Venugopal R., Hasimja D., Kao E., Wallace B., Hersh C. P., Bagade S., Bertram L., Silverman E. K., Trikalinos T. A. (2010) The COPD genetic association compendium: a

- comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet.* Vol. 19 (3): P. 26–34.
13. Foreman M. G., DeMeo D. L., Hersh C. P., Carey V. J., Fan V. S., Reilly J. J., Shapiro S. D., Silverman E. K. (2008) Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* Vol. 32 (4): P. 938–944.
  14. Forsberg L., Lyrenas L., de Faire U., Morgenstern R. (2001) 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 Radical Biology and Medicine.* Vol. 30 (5): P. 500–505.
  15. Gervasini G., Ghotbi R., Aklillu E., San Jose C., Cabanillas A., Kishikawa J., Benitez J., Carrillo J. A. (2013) Haplotypes in the 5'-untranslated region of the CYP1A2 gene are inversely associated with lung cancer risk but do not correlate with caffeine metabolism. *Environ Mol Mutagen.* Vol. 54 (2): P. 124–132.
  16. Harries L. W., Stubbins M. J., Forman D., Howard G. C., Wolf C. R. (1997) Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis.* Vol. 18: P. 641–644.
  17. Hukkanen J., Pelkonen O., Hakkola J., Raunio H. (2002) Expression and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in human lung. *Critical Reviews in Toxicology.* Vol. 32: P. 391–411.
  18. Imboden M., Downs S. H., Senn O., Matyas G., Brändli O., Russi E. W., Schindler C., Ackermann-Lieblich U., Berger W., Probst-Hensch N. M.; SAPALDIA Team. (2007) Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respir Res.* Vol. 8: P. 2.
  19. Ishii T., Fujishiro M., Masuda M., Nakajima J., Teramoto S., Ouchi Y., Matsuse T. (2003) Depletion of glutathione S-transferase P1 induces apoptosis in human lung fibroblasts. *Exp. Lung Res.* Vol. 29: P. 523–536.
  20. Ivaschenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S. (2002) Glutathione-S-transferase  $\mu$  and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. *J. Mol. Med.* Vol. 80: P. 39–43.
  21. Ji G., Gu A., Wang Y., Huang C., Hu F., Zhou Y., Song L., Wang X. (2012) Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population. *Free Radic Biol Med.* Vol. 52 (4): P. 775–780
  22. Kinnula V. L. (2005) Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway disease. *Thorax.* Vol. 60: P. 693–700.
  23. Lajin B., Alachkar A. (2013) The NQO1 polymorphism C609T (Pro187Ser) and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis. *Br J Cancer.* Vol. 109 (5): P. 1325–1337.
  24. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Chibani J. B., Khelil A. H. (2011) Combined analysis of EPHX1, GSTP1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment. *Dis Markers.* Vol. 30 (5): P. 253–263.
  25. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. (2010) Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Genet Mol Res.* Vol. 9(2): P. 897–907.
  26. Lanza D. L., Code E., Crespi C. L., Gonzalez F. J., Yost G. S. (1999) Specific dehydrogenation of 3-methylindole and epoxidation of naphthalene by recombinant human CYP2F1 expressed in lymphoblastoid cells. *Drug Metab Dispos.* Vol. 27: P. 798–803.
  27. Lin G. F., Guo W. C., Chen J. G., Qin Y. Q., Golka K., Xiang C. Q., Ma Q. W., Lu D. R., Shen J. H. (2005) An association of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 C802T (His268Tyr) polymorphism with bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Toxicol Sci.* Vol. 85 (1): P. 502–506.
  28. Murayama N., Soyama A., Saito Y., Nakajima Y., Komamura K., Ueno K., Kamakura S., Kitakaze M., Kimura H., Goto Y., Saitoh O., Katoh M., Ohnuma T., Kawai M., Sugai K., Ohtsuki T., Suzuki C., Minami N., Ozawa S., Sawada J. (2004) Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphism: catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 308: P. 300–306.
  29. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J. P., Kleeberger S. R., Kauffmann F. (2005) Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res.* Vol. 39(12): P. 1345–1350.
  30. Nelson D. R. (2009) The cytochrome p450 homepage. *Hum. Genomics.* Vol. 4.: P. 59–65.
  31. Park J. S., Jung J. S., Jeong Y. H., Hyun J. W., Le T. K., Kim D. H., Choi E. C., Kim H. S. (2011) Antioxidant mechanism of isoflavone metabolites in hydrogen peroxide-stimulated rat primary astrocytes: critical role of hemeoxygenase-1 and NQO1 expression. *J. Neurochem.* Vol. 119 (5): P. 909–919.
  32. Park S. J., Zhao H., Spitz M. R., Grossman H. B., Wu X. (2003) An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutation Research.* Vol. 536: P. 131–137.
  33. Pavanello S., Mastrangelo G., Placidi D., Campagna M., Pulliero A., Carta A., Arici C., Porru S. (2010) CYP1A2 polymorphisms, occupational and environmental exposures and risk of bladder cancer. *Eur. J. Epidemiol.* Vol. 25 (7): P. 491–500.

34. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M. A. R., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P. I. W., Daly M. J., Sham P. C. (2007) PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*. 81.
35. Sachse C., Bhambra U., Smith G., Lightfoot T. J., Barrett J. H., Scollay J., Garner R. C., Boobis A. R., Wolf C. R., Gooderham N. J. (2003) 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*. Vol. 55 (1): P. 68–76.
36. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. (1999). Functional significance of a C > A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 47 (4): P. 445–449.
37. Sanyal S., Festa F., Sakano S, Zhang Z., Steineck G., Norming U., Wijkström H., Larsson P., Kumar R., Hemminki K. (2004) Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis*. Vol. 25 (5): P. 729–734.
38. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D. S., Boezen H. M. (2009) Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 180 (7): P. 618–631.
39. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. (2006). SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. Vol. 22 (15): P. 1928–1929.
40. Sunaga N., Kohno T., Yanagitani N., Sugimura H., Kunitoh H., Tamura T., Takei Y., Tsuchia S., Saito R., Yokota J. (2002) Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Vol. 11: P. 730–738.
41. Tian Z., Li Y. L., Zhao L., Zhang C. L. (2013) Role of CYP1A2 1F polymorphism in cancer risk: evidence from a meta-analysis of 46 case-control studies *Gene*. Vol. 524 (2): P. 168–174.
42. Tournel G., Cauffiez C., Leclerc J., Billaut-Laden I., Allorge D., Chevalier D., Migot-Nabias F., Kenani A., Broly F., Lo-Guidice J. M. (2007) CYP2F1 genetic polymorphism: identification of interethnic variations. *Xenobiotica*. Vol. 37: P. 1433–1438.
43. Uslu A., Ogus C., Ozdemir T., Bilgen T., Tosun O., Keser I. (2010) The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on Theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *MB Rep*. Vol. 43 (8): P. 530–534.
44. Watson M. A., Stewart R. K., Smith G. B. J., Massey T. E., Bell D. A. (1998) Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*. Vol. 19 (2): P. 275–280.
45. Yucesoy B., Johnson V. J., Kashon M. L., Fluharty K., Vallyathan V., Luster M. I. (2005) Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners. *Thorax*. Vol. 60: P. 429–492.
46. Zhang J., Schulz W. A., Li Y., Wang R., Zotz R., Wen D., Siegel D., Ross D., Gabbert H. E., Sarbia M. (2003) 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*. Vol. 24 (5): P. 905–909.
47. Zhu C. L., Huang Q., Liu C. H., Lin X. S., Xie F. Shao F. (2013) NAD (P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T gene polymorphism association with digestive tract cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. Vol. 14 (4): P. 2349–2354.

**GENE (CYP1A2, CYP2F1, NQO1, UGT2B7, CAT, GSTP1) - ENVIRONMENT INTERACTIONS ANALYSIS IN OCCUPATIONAL CHRONIC BRONCHITIS**

*Akhmadishina L. Z., Korytina G. F., Kochetova O. V., Viktorova T. V.*

✳ **SUMMARY: Background.** Occupational chronic bronchitis is one of the common disease and both genetic and environmental risk factors contribute to its etiology. **Materials and methods.** A case-control study was conducted using 122 patients with occupational chronic bronchitis and 166 healthy workers to investigate the association of *CYP1A2* (rs762551, rs35694136), *CYP2F1* (rs11399890), *NQO1* (rs1131341, rs1051740), *UGT2B7* (rs7439366), *CAT* (rs1001179, rs769217), *GSTP1* (rs1695, rs1138272) polymorphisms with the disease developing risk. **Analysis** was performed to test for GxE interactions with exposures (smoking, PY, occupational experience) using logistic regression models. **Results.** It was shown *CYP1A2* rs35694136 ( $P=0.02$ , in over-dominant model), *UGT2B7* rs7439366 ( $P=0.002$  in recessive model), *CAT* rs1001179 ( $P=0.02$ , in dominant model) were significantly associated with high risk of occupational chronic bronchitis development. When ethnicity, smoking, PY, occupational experience were included in the logistic regression model, it was shown association with risk of disease development for rs1131341 *NQO1* ( $P_{adj}=0.0004$ ,  $OR_{adj}=3.57$ ), rs7439366 *UGT2B7* ( $P_{adj}=0.0024$ ,  $OR_{adj}=2.31$ ), rs35694136 *CYP1A2* ( $P_{adj}=0.0041$ ,  $OR_{adj}=2.17$ ). Statistically significant interaction with smoking status was defined for rs7439366 *UGT2B7* ( $P_{interact}=0.015$ , in over-dominant model) with PY-for rs11399890 *CYP2F1* ( $P_{interact}=0.05$  in additive model). **Conclusion.** Identifying GxE interaction will lead to better understanding of the development of occupational chronic bronchitis and potential biological mechanisms, and, in future, effective prevention strategies.

✳ **KEY WORDS:** occupational chronic bronchitis; gene-environment interactions; polymorphisms; xenobiotics biotransformation and antioxidant protection genes.

✳ **REFERENCES (TRANSLITERATED)**

1. Askarova Z. F., Teregulova Z. S. (2005) Nauchnoe obosnovanie mediko-profilakticheskikh meropriyatij sredi

- rabochikh Uchalinskogo gorno-obogatitel'nogo kombinata Respubliki Bashkortostan [Scientific substantiation of health prevention activities among Uchalinsky GOK workers of the Republic of Bashkortostan]. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye problemy meditsiny truda»*: P. 353–356.
2. Baldwin R. M., Jewell W. T., Fanucchi M. V., Plopper C. G., Buckpitt A. R. (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol. 309: P. 127–136.
  3. Bentley A. R., Emrani P., Cassano P. A. (2008) *Thorax.* Vol. 63: P. 956–961.
  4. Bozina N., Bradamante V., Lovrić M. (2009) *Arh. Hig. Rada Toksikol.* Vol. 60 (2): P. 217–242.
  5. Castaldi P. J., Cho M. H., Cohn M., Langerman F., Moran S., Tarragona N., Moukhachen H., Venugopal R., Hasimja D., Kao E., Wallace B., Hersh C. P., Bagade S., Bertram L., Silverman E. K., Trikalinos T. A. (2010) *Hum Mol Genet.* Vol. 19 (3): P. 26–34.
  6. Foreman M. G., DeMeo D. L., Hersh C. P., Carey V. J., Fan V. S., Reilly J. J., Shapiro S. D., Silverman E. K. (2008) *Eur. Respir. J.* Vol. 32 (4): P. 938–944.
  7. Forsberg L., Lyrenas L., de Faire U., Morgenstern R. (2001) *Free Radical Biology and Medicine.* Vol. 30 (5): P. 500–505.
  8. *Geneticheskiy pasport — osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny* [Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine] (2009) V. S. Baranov, editor. St. Petersburg: N-L.
  9. Gervasini G., Ghotbi R., Aklillu E., San Jose C., Cabanillas A., Kishikawa J., Benitez J., Carrillo J. A. (2013) *Environ Mol Mutagen.* Vol. 54 (2): P. 124–132.
  10. Harries L. W., Stubbins M. J., Forman D., Howard G. C., Wolf C. R. (1997) *Carcinogenesis.* Vol. 18: P. 641–644.
  11. Hukkanen J., Pelkonen O., Hakkola J., Raunio H. (2002) *Critical Reviews in Toxicology.* Vol. 32: P. 391–411.
  12. Imboden M., Downs S. H., Senn O., Matyas G., Brändli O., Russi E. W., Schindler C., Ackermann-Lieblich U., Berger W., Probst-Hensch N. M.; SAPALDIA Team. (2007) *Respir Res.* Vol. 8: P. 2.
  13. Ishii T., Fujishiro M., Masuda M., Nakajima J., Teramoto S., Ouchi Y., Matsuse T. (2003) *Exp. Lung Res.* Vol. 29: P. 523–536.
  14. Ivaschenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S. (2002) *J Mol Med.* Vol. 80: P. 39–43.
  15. Ji G., Gu A., Wang Y., Huang C., Hu F., Zhou Y., Song L., Wang X. (2012) *Free Radic Biol. Med.* Vol. 52(4): P. 775–780
  16. Kinnula V. L. (2005) *Thorax.* Vol. 60: P. 693–700.
  17. Korytina G. F., Akhmadishina L. Z., Kochetova O. V., Viktorova T. V. (2013) *Assotsiatsiya polimorfnykh lokusov genov metabolizma toksicheskikh soedineniy i svobodnykh radikalov s razvitiem i progressirovaniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Association of the genes involved in xenobiotic and anti-oxidant metabolism pathways with development and progression of chronic obstructive pulmonary disease] *Meditsinskaya genetika.* N 8: P. 32–42.
  18. Lajin B., Alachkar A. (2013) *Br. J. Cancer.* Vol. 109(5): P. 1325–1337.
  19. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Chibani J. B., Khelil A. H. (2011) *Dis Markers.* Vol. 30 (5): P. 253–263.
  20. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. (2010) *Genet Mol Res.* Vol. 9 (2): P. 897–907.
  21. Lanza D. L., Code E., Crespi C. L., Gonzalez F. J., Yost G. S. (1999) *Drug Metab Dispos.* Vol. 27: P. 798–803.
  22. Lin G. F., Guo W. C., Chen J. G., Qin Y. Q., Golka K., Xiang C. Q., Ma Q. W., Lu D. R., Shen J. H. (2005) *Toxicol Sci.* Vol. 85 (1): P. 502–506.
  23. *Meditsina truda. Vvedenie v spetsial'nost': posobie dlya poslediplomnoy podgotovki vrachey* [Occupational medicine. Introduction to the profession: A Handbook for postgraduate training of physicians] (2002) Izmerov N. F., Kasparov A. A. editors. M.: Meditsina.
  24. Murayama N., Soyama A., Saito Y., Nakajima Y., Komamura K., Ueno K., Kamakura S., Kitakaze M, Kimura H, Goto Y, Saitoh O, Katoh M, Ohnuma T, Kawai M, Sugai K, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Ozawa S, Sawada J. (2004) *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 308: P. 300–306.
  25. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J. P., Kleeberger S. R., Kauffmann F. (2005) *Free Radic Res.* Vol. 39 (12): P. 1345–1350.
  26. Nelson D. R. (2009) *Hum Genomics.* Vol. 4.: P. 59–65.
  27. Park J. S., Jung J. S., Jeong Y. H., Hyun J. W., Le T. K., Kim D. H., Choi E. C., Kim H. S. (2011) *J. Neurochem.* Vol. 119 (5): P. 909–919.
  28. Park S. J., Zhao H., Spitz M. R., Grossman H. B., Wu X. (2003) *Mutation Research.* Vol. 536: P. 131–137.
  29. Pavanello S., Mastrangelo G., Placidi D., Campagna M., Pulliero A., Carta A., Arici C., Porru S. (2010) *Eur J Epidemiol.* Vol. 25 (7): P. 491–500.
  30. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC (2007) *PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis.* *American Journal of Human Genetics.* 81.
  31. *Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Pulmonary: national guidelines] (2009). A. G. Chuchalin, editor M.: GEOTAR-Media.
  32. Rays R. Kh., Gulyaeva L. F. (2003) *Biologicheskie efekty toksicheskikh soedineniy: kurs lektsiy* [Biological effects of toxic compounds: a course of lectures] Novosibirsk.
  33. Sachse C., Bhambra U., Smith G., Lightfoot T. J., Barrett J. H., Scollay J., Garner R. C., Boobis A. R.,

- Wolf C. R., Gooderham N. J. (2003) *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 55 (1): P. 68–76.
34. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. (1999) *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 47 (4): P. 445–449.
35. Sanyal S., Festa F., Sakano S., Zhang Z., Steineck G., Norming U., Wijkström H., Larsson P., Kumar R., Hemminki K. (2004) *Carcinogenesis*. Vol. 25 (5): P. 729–734.
36. Seredenin S. B. (2004) *Lektsii po farmakogenetike [Lectures on pharmacogenetics]* M.: Izdatel'stvo: meditsinskoe informatsionnoe agentstvo.
37. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D. S., Boezen H. M. (2009) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 180 (7): P. 618–631.
38. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. (2006). *SNPStats: a web tool for the analysis of association studies*. *Bioinformatics*. Vol. 22 (15): P. 1928–1929.
39. Sunaga N., Kohno T., Yanagitani N., Sugimura H., Kunitoh H., Tamura T., Takei Y., Tsuchia S., Saito R., Yokota J. (2002) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Vol. 11: P. 730–738.
40. Tian Z., Li Y. L., Zhao L., Zhang C. L. (2013) *Gene*. Vol. 524 (2): P. 168–174.
41. Tournel G., Cauffiez C., Leclerc J., Billaut-Laden I., Allorge D., Chevalier D., Migot-Nabias F., Kenani A., Broly F., Lo-Guidice J. M. (2007) *Xenobiotica*. Vol. 37: P. 1433–1438.
42. Uslu A., Oğus C., Özdemir T., Bilgen T., Tosun O., Keser I. (2010) *MB Rep*. Vol. 43 (8): P. 530–534.
43. Watson M. A., Stewart R. K., Smith G. B. J., Massey T. E., Bell D. A. (1998) *Carcinogenesis*. Vol. 19(2): P. 275–280.
44. Yucesoy B., Johnson V. J., Kashon M. L., Fluharty K., Vallyathan V., Luster M. I. (2005) *Thorax*. Vol. 60: P. 429–492.
45. Zhang J., Schulz W. A., Li Y., Wang R., Zotz R., Wen D., Siegel D., Ross D., Gabbert H. E., Sarbia M. (2003) *Carcinogenesis*. Vol. 24 (5): P. 905–909.
46. Zhu C. L., Huang Q., Liu C. H., Lin X. S., Xie F. Shao F. (2013) *Asian Pac J Cancer Prev*. Vol. 14(4): P. 2349–2354.
47. Zotova E. V., Savost'yanov K. V., Chistyakov D. A., Bursa T. R., Galeev I. V., Stokov I. A., Nosikov V. V. (2004) *Poisk assotsiatsii polimorfnykh markerov genov, kodiruyushchikh fermenty antiokislitel'noy zashchity, s razvitiem diabeticheskoy polineuropatii u bol'nykh sakharnym diabetom tipa I [Association of Polymorphic Markers of the Antioxidant Enzyme Genes with Diabetic Polyneuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus]* *Molecular Biology*. Vol. 38 (2): P. 244–249.

✪ Информация об авторах

**Ахмадишина Лейсан Зинуровна** — к. б. н., научный сотрудник. Отдел геномики, лаборатория физиологической генетики. Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Корытина Гульназ Фаритовна** — д. б. н., старший научный сотрудник. Отдел геномики, лаборатория физиологической генетики. Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Кочетова Ольга Владимировна** — к. б. н., научный сотрудник. Отдел геномики, лаборатория физиологической генетики. Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Викторова Татьяна Викторовна** — д. м. н., главный научный сотрудник. Отдел геномики, лаборатория физиологической генетики. Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71. Зав. кафедрой биологии. Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Akhmadishina Leysan Zinurovna** — Researcher (PhD), Department of Genomics Laboratory of physiological genetics. Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center. 450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71. Russia. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Korytina Gulnaz Faritovna** — Senior Researcher (PhD), Department of Genomics Laboratory of physiological genetics. Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center. 450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71. Russia. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Kochetova Olga Vladimirovna** — Researcher (PhD), Department of Genomics Laboratory of physiological genetics. Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center. 450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71. Russia. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.

**Viktorova Tatyana Viktorovna** — Researcher (PhD), Department of Genomics Laboratory of physiological genetics. Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center. 450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71, Russia. Head of the Chair. Bashkortostan State Medical University. 450000, Ufa, Lenina St., 3, Russia. E-mail: ecolab\_203@mail.ru.