

<sup>1</sup> Л.З. Ахмадишина,  
<sup>1</sup> Г.Ф. Корьтина, <sup>3</sup> С.Р. Мингазова,  
<sup>1</sup> Д.Г. Янбаева, <sup>3</sup> А.Б. Бакиров,  
<sup>1,2</sup> Т.В. Викторова

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики  
УНЦ РАН, г. Уфа;

<sup>2</sup> Башкирский государственный  
медицинский университет,  
кафедра биологии, г. Уфа;

<sup>3</sup> НИИ медицины труда и экологии  
человека, г. Уфа

✿ Проведен анализ полиморфизма генов *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и оценка их роли в развитии профессионального хронического бронхита. Показано, что генотип AG по гену *CYP1A1* является фактором риска развития профессионально обусловленных хронических бронхитов ( $\chi^2 = 6,35$ ,  $p = 0,01$ ). В группе больных выявлено достоверное увеличение частоты генотипа GG по гену *GSTP1* ( $\chi^2 = 5,49$ ,  $p = 0,02$ ). Наибольшая ассоциация с развитием профессионального бронхита выявлена для сочетания генотипа AA гена *CYP1A1* с генотипом GG гена *GSTP1* ( $\chi^2 = 4,66$ ,  $p = 0,03$ ; OR = 4,21).

✿ **Ключевые слова:** гены биотрансформации ксенобиотиков; профессиональные бронхиты; цитохром P 450; глутатион-S-трансферазы.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1* И *GSTP1* В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХИТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов является наиболее актуальной для генетиков на протяжении многих десятилетий. В общих словах эколого-генетические взаимодействия можно охарактеризовать как неаддитивный вклад генетических факторов и факторов окружающей среды в экспрессию фенотипа. Идентификация специфичных генов и экзогенных факторов, которые взаимодействуют между собой, формируя устойчивость человека к среде обитания, представляет огромный интерес для генетики человека.

Однако очевидным является тот факт, что воздействие неблагоприятных средовых факторов не затрагивает в равной степени все контактирующее с ними население. Спектр реакций разных индивидумов на однотипные внешнесредовые воздействия достаточно вариабелен и колеблется от сохранения в течение определенного периода состояния здоровья у одних, до развития тяжелых заболеваний у других. Если одинаковые воздействия приводят к различным реакциям организма, то неизбежно встает вопрос о причинных факторах такой избирательности.

Производственная среда, как часть окружающей, в силу своих индивидуальных особенностей обладает способностью воздействовать на работающего посредством комплекса производственных факторов [5, 10]. В условиях неблагоприятной экологической обстановки особую актуальность приобретают проблемы изучения вклада генетических и внешнесредовых факторов в патогенез хронических заболеваний дыхательной системы профессионального генеза. По мнению ряда авторов, профессиональные заболевания являются вполне адекватной моделью для установления связи между наличием маркеров предрасположенности и воздействием вредных агентов профессиональной среды на организм человека [5, 10].

Хронический бронхит занимает ведущее место в структуре бронхолегочной патологии, вызываемой воздействием профессиональных пневмотропных загрязнителей. Исследования последних лет показали, что характер развивающейся патологии, клинические проявления и течение заболеваний дыхательной системы у работающих в одинаковых условиях определяются не только характером, составом и длительностью воздействия промышленного аэрозоля, но и индивидуальными особенностями организма.

Для выяснения роли конкретных генов в развитии профессионального хронического бронхита используется метод, основанный на исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов, продукты которых могут быть вовлечены в патогенез заболевания [1–4].

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 [12, 13] и антиоксидантной защиты [11]. Биотрансформация ксенобиотиков состоит в модификации их физических свойств от липофильных к гидрофильным, что облегчает их выведение из организма [1]. Дисбаланс между способностью организма обезвреживать ксенобиотики и их поступлением в организм также может привести к нежелательным последствиям, таким как нарушение гомеостаза и накопление токсических веществ. По литературным данным, ферменты биотрансформации ксенобиотиков являются неотъемлемым звеном в патогенезе профессиональных заболеваний бронхолегочной системы [2, 10].

В данной работе представлены результаты анализа полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и их роли в развитии профессионального хронического бронхита.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследованы образцы ДНК 95 больных с профессиональным бронхитом из них 40 человек (42,11%) страдало пылевым бронхитом, 55 (57,89%) — токсическим бронхитом. Все больные проживают в Республике Башкортостан и состоят на учете в НИИ медицины труда экологии человека. Средний возраст больных составил 55,77 лет. В изучаемой выборке было 63,16% мужчин и 36,84% женщин. Все обследованные больные являются высокостажированными рабочими: стаж работы во вредных условиях труда свыше 10 лет. Пылевая патология представлена бронхитами у рабочих горнорудной промышленности и производства строительных материалов (проходчиков, обрубщиков, прессовщиков и т. д.). Больные токсическими бронхитами в прошлом имели производственный контакт с химическими пневмотропными веществами. Во всех случаях отмечалось превышение ПДК (в среднем от 1,4 до 9,7 раз). В качестве контроля были использованы образцы ДНК практически здоровых неродственных индивидов (205 чел.), проживающих в Республике Башкортостан.

Анализ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе производства компании «ДНК-технология» с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* в стандартных условиях. Последователь-

ности праймеров, температура отжига и ферменты рестрикции приведены в табл. 1.

Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили соответствующими рестриктазами производства MBI Fermentas и «Сибэнзим» в стандартных условиях. Продукты гидролиза анализировали с помощью электрофореза в 7%-м полиакриламидном геле. Гель окрашивали водным раствором этидия бромид и визуализировали на трансиллюминаторе.

Математическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ IBM PENTIUM с использованием статистической программы Statistica v.5.0. Достоверность различий в распределении частот аллелей, генотипов и фенотипов между группами определяли по критерию  $\chi^2$  с коррекцией Йетса. В случае попарного сравнения выборок по частоте одного признака использовали точный критерий Фишера. О силе ассоциации генотипов и комбинаций генотипов с хроническим бронхитом судили по величине отношения шансов (*odds ratio* (OR)) [21, 22].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования нами проанализированы полиморфизмы генов первой (*CYP1A1*, *EPHX1*) и второй (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) фаз биотрансформации ксенобиотиков в общей выборке больных с профессиональным хроническим бронхитом и контрольной группе (табл. 2), а также у больных с различной этиологией заболевания.

По локусам A4889G гена *CYP1A1*, T337C, A415G гена *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1* отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в изученных группах больных и здоровых индивидов обнаружено не было.

Показано, что группа больных статистически достоверно отличается по распределению частот генотипов и аллелей полиморфного локуса A4889G гена *CYP1A1* от контрольной выборки ( $\chi^2 = 8,03$ ;  $p = 0,01$  и  $\chi^2 = 7,902$ ,  $p = 0,012$  соответственно). Это обусловлено высокой частотой гетерозиготного генотипа AG в группе больных (12,63% против 4,0% в контроле,  $\chi^2 = 6,35$ ,  $p = 0,01$ ). При сравнении группы больных токсическим бронхитом с группой больных пылевым бронхитом обнаружено повышение частоты генотипа AG до 15,0% у больных с пылевым бронхитом, однако различия были недостоверны ( $\chi^2 = 2,04$ ,  $p = 0,15$ ).

Таким образом, установлено, что присутствие аллеля G является фактором риска развития хронических бронхитов профессионального генеза (OR = 3,16 95% CI 1,29–7,82).

Таблица 1

Тип полиморфизма, последовательности праймеров и ферменты рестрикции

Локализация ген	Полиморфизм	Последовательность праймеров, (5'>3')	Темп. отжига, С°	Длина продукта, пп	Фермент рестрикции	Аллели, пп
15q22-24 <i>CYP1A1</i>	7 экзон A4889G (Ile462Val)	F GAACTGCCACTTGAGCTGTCT R GAAAGACCTCCCAGCGGTCA	55	187	HincII	A (48, 139) G (48,120, 19)
1q42.1 <i>EPHX1</i>	3 экзон T337C (Tir113His)	F GATCGATAAGTTCCGTTTCACC R ATCCTTAGTCTTGAAGTGAGGAT	53	163	EcoRV	T (140, 20) C (163)
<i>EPHX1</i>	4 экзон A415G (His139Arg)	F ACATCCACTTCATCCACGT R ATGCCTCTGAGAAGCCAT	57	210	RsaI	A ( 210) G (164, 46)
1q13.3 <i>GSTM1</i>	Del	F GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC R GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	55	271	—	normal (270) deletion (0)
22q11.2 <i>GSTT1</i>	Del	R TTCCTTACTGGTCTCACATCTC F TCACCGGATCATGGCCAGCA	59	480	—	normal (480) deletion (0)
11q13 <i>GSTP1</i>	5 экзон A313G (Ile105Val)	R ACCCCAGGGCTCTATGGGAA T GAGGGCACAAGAAGCCCCT	55	176	BsoMAI	A (176) G (85, 91)

Таблица 2

Распределение частот генотипов, аллелей и фенотипов полиморфных локусов генов *CYP1A1* и *EPHX1* в выборках больных с профессиональным бронхитом и в контрольной группе

Генотипы (фенотипы) аллели	Больные профессиональным бронхитом						Контроль	
	Токсический бронхит		Пылевой бронхит		Всего больных			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>A4889G CYP1A1</b>								
AA	49	89,09	33	82,50	82	86,32*	192	95,50
AG	6	10,91	6	15,00	12	12,63*	8	4,00
GG	0	0	1	2,50	1	1,05	1	0,50
A	104	94,55	72	90,00	176	92,63*	392	97,50
G	6	5,45	8	10,00	14	7,37*	10	2,50
<b>T337C EPHX1</b>								
TT	33	61,11	17	43,59	50	5,76	139	62,00
TC	19	35,19	21	53,85	40	43,01	82	36,60
CC	2	3,70	1	2,56	3	3,23	3	1,40
T	85	78,80	55	70,51	140	75,27	360	80,40
C	23	21,30	23	29,49	46	24,73	88	19,60
<b>A 415G EPHX1</b>								
AA	41	74,55	31	77,50	72	75,79	168	76,40
AG	13	23,64	7	17,50	20	21,05	43	19,50
GG	1	1,82	2	5,00	3	3,16	9	4,10
A	95	86,36	69	86,25	164	86,32	379	86,10
G	15	13,64	11	13,75	26	13,68	61	13,90
<b>Фенотип EPHX1</b>								
Нормальный (N)	36	64,45	20	50,00	56	60,22	119	56,60
Быстрый (F)	6	10,91	3	7,50	9	9,68	31	14,50
Медленный (S)	10	18,18	15	37,50	25	26,88	58	27,50
Очень медленный (SS)	2	3,64	1	2,50	3	3,24	3	1,40

Примечание: \* — различия с контролем достоверно при p < 0,05.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов T337C и A415G гена *EPHX1* в группах больных и здоровых индивидов было сходным ( $\chi^2 = 2,69$ ,  $p = 0,29$  и  $\chi^2 = 2,04$ ,  $p = 0,15$  соответственно).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии статистически достоверных различий в распределении частот генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* между группами больных и здоровых индивидов. В группе больных пылевым бронхитом частота нулевого генотипа по гену *GSTT1* достигала 25%, но различия с группой больных токсическим бронхитом были недостоверны.

При анализе полиморфного локуса A313G гена *GSTP1* было выявлено отклонение распределения частот генотипов от равновесия Хар-ди–Вайнберга в группе больных профессиональным бронхитом ( $\chi^2 = 7,85$ ,  $p = 0,022$ ). Это было обусловлено увеличением встречаемости редких гомозигот GG и одновременным уменьшением доли гетерозигот AG. Значение наблюдаемой гетерозиготности в группе больных составило 12,63% против ожидаемой 23,87%. С одной стороны, данное отклонение может быть связано с малочисленностью выборки больных. С другой стороны, нельзя исключить возможность неслучайной элиминации гетерозигот, что привело к увеличению частоты гомозигот AA и GG (отбор против гетерозигот). Однако данное предположение требует проверки на большем материале.

При сравнении группы больных с контролем были установлено достоверное увеличение частоты генотипа GG по гену *GSTP1* в группе больных до 8,43% против 2,0% в контроле ( $\chi^2 = 5,49$ ,

$p = 0,02$ ; OR = 4,62 CI 95% 1,22–18,78). Группы больных профессиональным бронхитом с различной этиологией заболевания не различались друг от друга по распределению частот генотипов и аллелей локуса A313G гена *GSTP1*.

Биотрансформация ксенобиотиков является многоступенчатым процессом и протекает по каскадному типу. Наиболее эффективно система функционирует при гармоничном взаимодействии ферментов первой и второй фаз, и адекватном выведении метаболитов. Десинхронизация процессов активации и детоксикации чужеродных веществ в результате действия множества ксенобиотиков разной природы и неблагоприятного генетически детерминированного сочетания изоформ ферментов биотрансформации приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, нарушению баланса системы оксиданты–антиоксиданты, активации проканцерогенов. В свою очередь, эти процессы могут послужить пусковым механизмом развития патологии, в том числе заболеваний дыхательной системы. Очевидно, что наиболее неблагоприятным сочетанием является высокая активность ферментов фазы I (активация ксенобиотиков), сопряженная с низкой активностью ферментов фазы II (детоксикация) [9]. В связи с этим представлялось целесообразным изучить комбинации различных генотипов и фенотипов ферментов биотрансформации и их ассоциации с развитием хронического бронхита профессионального генеза.

Нами было выявлено 55 сочетаний генотипов генов *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, из которых в табл. 4 представлены лишь те, для кото-

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 в выборках больных профессиональным бронхитом и в контрольной группе

Генотипы (фенотипы) аллели	Больные профессиональным бронхитом						Контроль	
	Токсический бронхит		Пылевой бронхит		Всего больных			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b><i>GSTM1</i></b>								
Норма (n)	30	54,55	24	60,00	54	57,45	133	62,10
Делеция (del)	25	45,45	15	40,00	40	42,55	81	37,90
<b><i>GSTT1</i></b>								
Норма (n)	45	81,82	30	75,00	75	78,95	159	77,20
Делеция (del)	10	18,18	10	25,00	20	21,05	47	22,80
<b><i>GSTP1</i></b>								
AA	44	80,00	31	77,50	75	78,95	142	69,20
AG	7	12,73	5	12,50	12*	12,63	59	28,80
GG	4	7,27	4	10,00	8*	8,43	4	2,00
A	94	87,04	67	83,75	162	85,26	343	83,66
G	14	12,96	13	16,25	28	14,74	67	16,34

Таблица 4

Комбинации генотипов и фенотипов полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных и здоровых индивидов

Комбинации генотипов	Больные		Контроль		$\chi^2$ (P)	OR (95%CI)
	N/N1	%	n/N	%		
<i>CYP1A1/Фенотип EPHX1/ GSTP1</i>						
AA-N-AG	3/93	3,22	28/166	16,9	9,27 (0,003)	0,16 (0,04–0,59)
AA-N-GG	5/93	5,38	1/166	0,60	4,08 (0,04)	9,38 (1,04–219,08)
AA-S-AG	1/93	1,08	13/166	7,83	4,08 (0,04)	0,13 (0,007–0,96)
<i>CYP1A1/ GSTP1</i>						
AG-AA	6/95	6,32	3/185	1,62	3,63 (0,06)	4,50(0,97–23,32)
AA-AG	5/95	5,26	53/185	28,64	19,50 (0,0005)	0,14 (0,05–0,38)
AA-GG	8/95	8,42	4/185	2,16	4,66 (0,03)	4,21 (1,11–17,15)
<i>GSTM1/GSTT1/GSTP1</i>						
n-n-AG	3/94	3,19	31/180	17,22	9,93 (0,003)	0,16 (0,04–0,56)
del-n-GG	6/94	6,38	1/180	0,56	6,25 (0,01)	12,21 (1,43–277,5)

Примечание: n — абсолютное число индивидов с данной комбинацией, N — объем выборки.

рых была обнаружена ассоциация с развитием патологии и протективные комбинации.

Анализ комбинации генотипов по генам I-й (*CYP1A1*, *EPHX1*) и II-й (*GSTP1*) фаз биотрансформации ксенобиотиков показал, что в группе больных с профессиональным бронхитом достоверно чаще по сравнению с контролем встречались индивиды с редким сочетанием генотипа AA в гене *CYP1A1*, «нормального» фенотипа по гену *EPHX1* и генотипа GG по гену *GSTP1* (5,38% против 0,6%;  $\chi^2 = 4,08$ ,  $p = 0,04$ ). В то же время в группе больных частота комбинаций генотипа AA в гене *CYP1A1* и гетерозиготного генотипа AG гена *GSTP1* с «нормальным» и «медленным» фенотипами *EPHX1* была существенно ниже ( $\chi^2 = 9,27$ ,  $p = 0,003$  и  $\chi^2 = ,08$ ,  $p = 0,04$ , соответственно). Таким образом, обе эти комбинации генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков являются протективными в отношении развития профессиональной патологии органов дыхания.

Поскольку члены суперсемейства глутатион-S-трансфераз представляют собой ферменты, которые зачастую инактивируют продукты окисления генов цитохрома P 450, нами были проанализированы комбинации генотипов по полиморфным локусам генов *CYP1A1* и *GSTP1*. Наибольшая ассоциация с развитием профессионального бронхита выявлена для сочетания генотипа AA по гену *CYP1A1* с генотипом GG по гену *GSTP1* ( $\chi^2 = 4,66$ ,  $p = 0,03$ ; OR = 4,21), в то время как комбинация генотипов AA/AG по генам *CYP1A1* и *GSTP1* достаточно часто встречается в когорте здоровых индивидов (28,64%) и выявлена только у 5,26% больных ( $\chi^2 = 19,50$ ,  $p = 0,0005$ ; OR = 0,14).

При анализе комбинаций генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1/GSTT1/GSTP1* была выявлена комбинация риска, включающая делецию гена *GSTM1*, нормальный генотип по гену *GSTT1* и гомозиготный генотип GG по *GSTP1* (6,38% у больных и 0,56% у здоровых ( $\chi^2 = 6,25$ ,  $p = 0,01$ ; OR = 6,92)).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами изучена роль полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* в развитии хронических бронхитов профессионального генеза. Определены генотипы и комбинации генотипов, ассоциированные с риском развития заболевания.

Показано, что генотип AG по гену *CYP1A1* является фактором риска развития профессионально обусловленных хронических бронхитов, что может быть связано с более агрессивным повреждением бронхолегочных тканей у индивидов с повышенной активностью цитохрома P4501A1. Как известно, транзигция аденина на гуанин в положении 4889 в гене *CYP1A1* приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента, в результате чего продуцируется фермент с активностью в 2 раза выше исходной [14, 20]. Вероятно, повышение ферментативной активности *CYP1A1* может приводить к накоплению в клетке активных токсических веществ, в том числе и активных кислородных молекул (АКМ). Известно, что все формы АКМ обладают высокой цитотоксичностью в отношении любых типов клеток и клеточ-

ных образований: индуцируют процессы перекисного окисления жиров в биологических мембранах, повреждают мембрансвязывающие белки и ДНК, инактивируют ферменты. Кроме того, АКМ специфически взаимодействуют с промоторными областями генов-факторов транскрипции, регулирующих транскрипцию цитокиновых генов играющих ключевую роль в развитии воспалительных реакций [4, 11].

Повышение частоты генотипа AG *CYP1A1* выявлено у больных бронхиальной астмой [19], раком легкого [14, 20] и эмфиземой легких [8], а также ассоциирует с развитием рецидивирующих бронхитов у детей и тяжелых поражений органов дыхания у больных муковисцидозом из Республики Башкортостан [6, 7]. Однако у больных хронической обструктивной болезнью легких из Республики Башкортостан частота аллеля G в гене *CYP1A1* была сходной с таковой в контрольной группе [8].

Исследования, посвященные ассоциации полиморфных вариантов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков с развитием профессионального бронхита, единичны. Так, в исследовании Пай (и соавт. 2003) [10], связи данного полиморфизма с развитием профессиональных бронхитов выявлено не было.

Анализ полиморфизма гена *EPHX1* не выявил статистически значимых различий между группой больных и здоровых индивидов. Исходя из этого можно предположить: микросомальная эпоксидгидролаза, видимо, не задействована в развитии профессионального бронхита. В то же время, по данным некоторых авторов, полиморфные варианты гена *EPHX1* ассоциированы с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких у больных из Тайваня [15]. Также ранее было показано, что «очень медленный» фенотип по гену *EPHX1* представляет собой наиболее неблагоприятный фактор развития хронической обструктивной болезни легких и модифицирует тяжесть течения легочной патологии у больных муковисцидозом [6, 23, 24].

Из проанализированных трех изоформ глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*), только для полиморфного локуса A313G гена *GSTP1* была выявлена ассоциация с развитием профессионального бронхита. Высокая степень ассоциации GG генотипа с хроническими бронхитами профессионального генеза (OR = 4,62) указывает на то, что изменение активности глутатион-S-трансферазы P1 вероятно связано с формированием патологических изменений органов респираторной системы, приводящих к развитию

хронического бронхита. Показано, что из всех типов глутатион-S-трансфераз именно *GSTP1* преимущественно экспрессируется в альвеолах, альвеолярных макрофагах и периферических бронхах легких [17] и известен как один из легочных антиоксидантов [11] и, следовательно, функциональные полиморфизмы этого гена, изменяющие экспрессию фермента, могут быть задействованы в развитии заболеваний дыхательной системы [18].

Fryer et al (2000) [16] было установлено, что частота генотипа GG гена *GSTP1* достоверно выше в группе с бронхиальной гиперчувствительностью по сравнению с контрольной когортой. Этими же авторами было выявлено 9-кратное повышение риска развития астмы у индивидов с генотипом GG по сравнению с носителями генотипа AA. Повышение частоты генотипа GG локуса A313G гена *GSTP1* было ранее нами выявлено у больных с муковисцидозом и детей с рецидивирующими бронхитами [8].

В работах [3, 12] показана ассоциация *GSTM1* 0/0 с развитием рака легкого. В то же время Пай с соавт. (2003) [10] установили наличие ассоциации между тяжестью течения профессионального бронхита и нулевым генотипом гена *GSTM1*, тогда как нами в нашей выборке такой связи выявлено не было.

Помимо сравнения больных с контрольной группой, нами было проведено сравнение групп больных токсическим бронхитом с группой больных пылевым бронхитом. Достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов биотрансформации ксенобиотиков обнаружено не было. Исходя из этого можно предположить, что, несмотря на некоторые различия в пусковых механизмах, течение и патогенез их сходен.

Таким образом, изучение полиморфных вариантов генов ферментов, задействованных в биотрансформации ксенобиотиков, и выявление генетических маркеров повышенной чувствительности к изменяющимся внешнесредовым условиям будет способствовать дальнейшему развитию модели формирования адаптации и генетической предрасположенности к профессиональным заболеваниям дыхательной системы при воздействии вредных факторов производственной и окружающей среды.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (04-04-48318а), а также грантов Президента Российской Федерации (МК-2755.2004) и РГНФ (04-06-00016а).

## Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Генетика человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
2. Викторова В., Корытина Г.Ф., Ямбаева Д.Г. Взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов в процессе развития хронических обструктивных болезней легких // Мед. генет. — 2003. — № 2. — С. 50–59.
3. Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Севостьянов Н.В. и др. Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легких // Бюлл. СО РАМН. — 2004. — № 1 (111). — С. 60–62.
4. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. — СПб.: Интермедика, 2002. — 256 с.
5. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность: Пособие для последипломной подготовки врачей. — М.: Медицина, 2002. — 392 с.
6. Корытина Г.Ф., Ямбаева Д.Г., Бабенкова Л. и др. Ассоциация полиморфных вариантов в генах биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью легочной патологии у больных муковисцидозом // Мед. генет. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 227–232.
7. Корытина Г.Ф., Ямбаева Д.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у больных муковисцидозом и хроническими заболеваниями дыхательной системы // Генетика. — 2004. — Т. 40, № 3. — С. 401–408.
8. Корытина Г.Ф., Ямбаева Д.Г., Викторова Т.В. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450 (CYP1A1, CYP2E1) и микросомальной эпоксидгидролазы (mEPHX) в патогенезе муковисцидоза и хронических заболеваний дыхательной системы // Мол. биол. — 2003. — Т. 37, № 5. — С. 784–792.
9. Макарова О.В., Викторова Т.В., Ямбаева Д.Г. и др. Полиморфизм генов метаболизма ксенобиотиков у рабочих нефтехимических производств // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 9. — С. 1268–1274.
10. Пай Г.В., Кузьмина Л.П., Ковчан О.В. и др. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере анализа полиморфных генов глутатион-S-трансферазы M1 и цитохрома P450A1 // Мед. генет. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 223–226.
11. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response // Mutat. Res. — 2000. — Vol. 464. — P. 65–76.
12. Baranov V.S., Ivaschenko T., Bakay B. et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 97. — P. 516–520.
13. Baranova H., Perriot J., Albuissou E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis // Hum. Genet. — 1997. — Vol. 99. — P. 822–826.
14. Bartsch H., Nair U., Risch A. et al. Genetic Polymorphism of CYP Genes, Alone or in Combination, as a Risk Modifier of Tobacco-related Cancers // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — Jan. 2000. — Vol. 9. — P. 3–28.
15. Cheng S-L., Yu C-J., Chen C-J., Yang P-C. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione-transferase in COPD // Eur. Respir. J. — Jun. 2004. — Vol. 23. — P. 818–824.
16. Fryer A.A., Bianco A., Hepple M. et al. Polymorphism at the Glutathione S-transferase GSTP1 Locus. A New Marker for Bronchial Hyperresponsiveness and Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — May 2000 — Vol. 161. — P. 1437–1442.
17. Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M. et al. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — Jun. 2001. — Vol. 280. — P. 1189–1195.
18. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S. et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — Aug. 1999. — Vol. 54. — P. 693–696.
19. Mapp C.E. The role of genetic factors in occupational asthma // Eur. Respir. J. — Jul. 2003. — Vol. 22. — P. 173–178.
20. Smith G.B.J., Harper P.A., Wong J.M.Y. et al. Human Lung Microsomal Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) Activities: Impact of Smoking Status and CYP1A1, Aryl Hydrocarbon Receptor, and Glutathione S-Transferase M1 Genetic Polymorphisms // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10. — P. 839–853.
21. Roff D.F., Bentzen P. // Mol. Biol. Evol. — 1989. — Vol. 6. — P. 539–545.
22. Thomson G. // Theor. Popul. Biol. — 1981. — Vol. 20. — P. 168.
23. Yim J.-J., Park G.Y., Lee Ch.-T. et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1 // Thorax. — Feb. 2000. — Vol. 55. — P. 121–125.
24. Yoshikawa M., Hiyama K., Ishioka S., Maeda H., Maeda A., Yamakido M. Microsomal epoxide hydrolase genotypes and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese // Int. J. Mol. Med. — 2000 Jan. — Vol. 5, N 1. — P. 49–53.

**Role of polymorphism in the CYP1A1, EPHX1 GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes in the development of chronic occupation bronchitis**

<sup>1</sup>Akhmadishina L.Z., <sup>1</sup>Korytina G.F., <sup>3</sup>Mingazova S.R., <sup>1</sup>Yambaeva D.G., <sup>3</sup>Bakirov A.B., <sup>1,2</sup>Victorova T.V.

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center;

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Bashkortostan State Medical University, Ufa;

<sup>3</sup>Institute of occupational medicine and human ecology, Ufa

**SUMMARY:** Aim of this study was to investigate the possible roles of metabolic genes polymorphisms in the development and progression of chronic occupation bronchitis. The AG genotype of CYP1A1 gene has associated with increased risk of chronic occupation bronchitis ( $\chi^2 = 6,35$ ,  $p = 0,01$ ). The frequency of GG genotype of GSTP1 gene was significantly higher in patients (8,4% compared to control 2,0%,  $\chi^2 = 5,49$ ,  $p = 0,02$ ). The combination of AA genotype of CYP1A1 and GG genotype of GSTP1 have associated with increased risk of occupation bronchitis ( $\chi^2 = 4,66$ ,  $p = 0,03$ ; OR = 4,21).

**KEY WORDS:** metabolic genes; occupation bronchitis; cytochrome P 450; glutathione S-transferase.