

В. А. Жарин¹, С. В. Федорович², А. Г. Маркова²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

*ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь»¹,
Белорусское научное общество аллергологов и иммунологов²*

В статье отражена роль генетических факторов в формировании адаптационных способностей организма, раскрыты механизмы фазовой биотрансформации ксенобиотиков, полиморфизм генов.

Ключевые слова: ксенобиотики, биотрансформация, ферменты, гены.

V. A. Zharin, S. V. Fedorovich, A. G. Markova

GENES POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION

The article shows the role of genetic factors in the organism's adaptive capability elaboration as is also mechanisms of phase xenobiotic biotransformation and genes polymorphism.

Key words: xenobiotic, biotransformation, enzyme, gene.

Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или мультифакториальных болезней [12].

К относительно новым средовым факторам относят ксенобиотики — инородные для нормального метаболизма вещества с потенциальным биологическим эффектом [12].

С точки зрения генетики эти различия объясняются индивидуальными особенностями, в основе которых лежит генетический полиморфизм человека. Генетические особенности могут быть фактором, предрасполагающим к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений [1, 14].

В настоящее время известно более 300 генов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков [1]. Такие гены получили название «генов окружающей среды» (environmental genes) или «генов предрасположенности» (pre-disposing genes) [19].

Аллели ряда локусов, обнаруживающие нормальный полиморфизм в естественной среде обитания человеческих популяций, могут стать патологическими в иных резко меняющихся условиях, а также при контакте людей с продуктами производственной деятельности. Возможность человека эффективно заниматься определёнными формами труда определяется наследственными особенностями [12, 15].

В основе интоксикации полициклическими углеводородами независимо от пути поступления лежат процессы активизации свободно-радикального окисления липидов и окисления белков в печени и головном мозге, а их обезвреживание происходит, в основном, путём интенсификации монооксигеназных реакций в митохондриях печени с участием системы цитохрома P450 и глутатиона [7, 11, 16, 19].

Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных включений, или ксенобиотиков, подразделяется на три фазы [1]. Фаза 1 обуславливает присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп (-OH, -SH, -NH₂). Ксенобиотики активируются посредством цитохромов P-450. Ферменты рассматриваемой группы, цитохром P-450 зависимые оксидазы (P-450), как правило, обладают низ-

кой субстратной специфичностью, вызывая превращения веществ самого разного строения, и потому часто называются оксидазами смешанной функции. Отдельные ткани содержат несколько различных изоформ P-450. Встречаются тканеспецифичные формы ферментов. Изоферменты P-450 часто проявляют перекрестную субстратную специфичность, таким образом, более чем один изофермент принимает участие в метаболизме ксенобиотика. Наличие специфических форм ферментов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях различных изоферментов индуцируется действием на организм различных ксенобиотиков: лекарств, ядов, экотоксикантов. P-450 подвержены не только активации, но и инактивации, как исходными ксенобиотиками, так и их реактивными метаболитами [1].

В первой фазе биотрансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. В ходе 1 фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает молекулу реакционно-способной и более растворимой в воде. В процессе 2 фазы биотрансформации промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, образуя полярные соединения и усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. К ферментам, вовлечённым во вторую фазу биотрансформации, относятся N-ацетилтрансферазы (NAT), глутатион-S-трансферазы (GST), глюкуронозилтрансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы [12]. Реакции конъюгации восстановленного глутатиона с электрофильными субстратами катализируют ферменты глутатион-S-трансферазы (GST). GST — большое семейство ферментов, в котором набор изоформ часто специфичен для отдельных тканей. Цитохромы (CYPs) представляют суперсемейство ферментов, отвечающих за окисление, перекисное окисление и восстановление эндогенных и экзогенных веществ. Семейство цитохромов CYP1-3 активно метаболизирует широкий спектр ксенобиотиков и играет важную роль в защите организма от их воздействия [24]. Изменения активности CYP могут привести к усилению индивидуальной восприимчивости к действию как эндогенных, так и экзо-

генных токсинов. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации. Глутатион, вступивший в реакцию конъюгации с веществом, подвергается расщеплению. В результате из организма выделяется метаболит в связанной с N-ацетилцистеином форме (меркаптуровые кислоты [1, 3, 6, 13, 17]).

В ходе биологического окисления полициклических ароматических углеводородов инициируются свободно-радикальные процессы в клетках, образуются ареноксидазы, формирующие связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран. Как результат инициируется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие полициклических ароматических углеводородов [3].

Равновесие между ферментами 1-й и 2-й фаз представляется необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями. Позднее было показано существование специфических переносчиков экзогенных соединений — Р-гликопротеинов, обеспечивающих перемещение ксенобиотиков в организме. Эти переносчики содействуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь, что представляет собой 3-ю фазу биотрансформации — фазу эвакуации [1, 12].

Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности энзимов, участвующих в процессе. В значительной степени активность энзимов является внутренней характеристикой конкретной ткани, определяется генетическими особенностями организма и зависит от пола и возраста. Дополнительными факторами, существенным образом влияющими на содержание и активность энзимов, являются условия окружающей среды. Это, прежде всего, химические вещества, выступающие в качестве индукторов или ингибиторов энзимов, питание и действие патогенных факторов, генетические факторы [1, 2, 4, 5, 10, 18].

Для вступления в реакцию II фазы молекула должна обладать химически активным радикалом, к которому может присоединиться конъюгирующее вещество. Если такой радикал имеется в молекуле ксенобиотика изначально, то реакция конъюгации может осуществляться, минуя I фазу, но все же чаще активные радикалы приобретаются веществом в реакциях I фазы [9].

Полиморфизмы в регуляторных районах генов могут приводить к изменчивости степени экспрессии так же, как и мутации в других некодирующих районах, что будет оказывать влияние на стабильность и сплайсинг мРНК [26]. На сегодняшний день установлены различия людей при воздействии различных средовых факторов в зависимости от конкретных полиморфных генов [12].

Субстратами СУР450 являются как естественные метаболиты (например, липиды, стероидные гормоны), так и ксенобиотики (например, различные лекарственные препараты). Наиболее характерной реакцией, катализируемой СУР450, является монооксигеназное окисление, т.е. введение в молекулу субстрата одного атома кислорода [27].

В ряде исследований была показана связь между полиморфизмом ферментов и риском развития и тяжестью протекания широкого спектра онкологических заболеваний [23, 25] и ряда многофакторных патологий, таких как

бронхиальная астма [20], болезнь Паркинсона [20], хронический панкреатит [22] и др.

В результате изучения полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих лакокрасочных производств будут выявлены генетические маркеры риска, ассоциированные с предрасположенностью к токсическому гепатиту и маркеры устойчивости рабочих к влиянию полициклических ароматических углеводородов. Изучение предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний на основе молекулярно-генетического анализа генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, на молекулярном уровне позволяет установить причинную связь действующего производственного химического фактора с возникающими патологическими изменениями в организме рабочих. В этой связи варианты генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с предрасположенностью к развитию профессиональной и производственно обусловленной патологией, являются основанием для выделения группы работающих лиц, обладающих повышенной чувствительностью к воздействию производственных химических факторов [13]. В последующем полученная информация позволит разработать меры профилактики профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости, снизить социально-экономический ущерб от временной и стойкой утратой трудоспособности в связи с указанной патологией.

Материалы и методы

Проведен анализ уровня и структуры заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) у работников цеха окраски и металлопокрытий (ЦОМ) ОАО «Минский автомобильный завод», ОАО «256 завод ремонта радио-электронного вооружения», ОАО «558 авиаремонтный завод», ОАО «140 ремонтный завод», ОАО «Агат-систем», контактирующих в процессе трудовой деятельности с гомологами бензола (ксилол, толуол), кислотами, щелочами, ГСМ.

Объектом исследования выбраны работники цеха окраски и металлопокрытий (ЦОМ), контактирующие в процессе трудовой деятельности с гомологами бензола (ксилол, толуол). Исследуемую группу составили 340 человек, в том числе 228 женщин (67,0%) и 112 мужчин (33,0%), средний возраст которых — $40,2 \pm 0,26$, $\sigma = 11,72$, средний стаж работы в цехе — $9,3 \pm 0,3$, $\sigma = 13,9$. Группу сравнения составили работники заводоуправления, в частности сотрудники управления информационных технологий того же завода, 136 человек, из них 65 женщин (47,8%) и 71 мужчина (52,2%), не контактирующие с ПАУ и другими химическими веществами, средний возраст — $39,8 \pm 1,3$, $\sigma = 11,3$, средний стаж работы — $13,6 \pm 0,9$, $\sigma = 8,8$.

Контрольная группа сформирована из здоровых курсантов ВА РБ, коренных жителей Белоруссии, не являющихся родственниками, не имеющих аллергических заболеваний и соответствующих выборке больных по возрасту, полу и этнической принадлежности (50 человек).

Результаты и обсуждение

Оценка общей заболеваемости с ВУТ проводилась в динамике за 2005—2016 гг. по следующим показателям: число случаев и дней нетрудоспособности на 100 работающих, средняя длительность одного случая.

Условия труда работников характеризуются сочетанным воздействием химических и физических производст-

венных факторов. Среди химических факторов выявлено превышение уровня ПАК ксилола в 1,6–3,2 раза, толуола — 1,07–1,67 раза, уайтспирита — 1,33 раза, формальдегида — в 2,15 раза, неорганических соединений свинца — в 1,3 раза, металлической пыли — в 1,2–1,41 раз. В воздухе рабочей зоны определялись также водород хлористый, кислота серная, щелочи едкие и др.

Выявлены неблагоприятные физические факторы: уровень шума превышает ПДУ на отдельных участках на 5–7 дБА, локальной вибрации — на 1–4 Дб, снижение освещенности на рабочем месте от 5 до 100 Лк, работа в камере, напряженность и тяжесть трудового процесса, физические усилия.

Уровень общей заболеваемости по числу случаев нетрудоспособности на 100 работающих у работников, контактирующих с ПАУ, в 2005–2016 гг. составил 147,4–114,3, по числу календарных дней — 1512,3–1262,3, что оценивается по шкале Ноткина как «высокий» показатель.

В группе сравнения данные показатели были по числу случаев заболеваемости на 100 работающих — 80,59–55,28, по числу календарных дней — 911,76–475,78, что оценивается как «низкий». При этом среди работников ЦОМ показатели заболеваемости с ВУТ повышены как по числу случаев, так и по числу дней нетрудоспособности на 100 работающих по сравнению с УИТ с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$).

Следует отметить, что в динамике с 2005 г по 2016 гг., наблюдается ежегодная тенденция к снижению общей заболеваемости, как по числу случаев, так и календарных дней на 100 работающих в обеих группах.

Существенных различий в средней продолжительности одного случая нетрудоспособности в вышеуказанных группах не выявлено, составляя в среднем (за пять лет) 10,6 дней в основной группе и 9,6 — в группе сравнения.

В структуре заболеваемости с ВУТ выявлено достоверное превышение заболеваемости болезнями органов дыхания, костно-мышечной системы и соединительной ткани у лиц из группы, контактирующих с ПАУ. Так заболеваемость со стороны органов дыхания составила $63,5 \pm 2,4$ случая на 100 работающих у лиц основной группы и $36,6 \pm 3,0$ — в группе сравнения ($p < 0,05$). Среди неврологических заболеваний также имеется достоверность ($p < 0,05$) в преобладании патологии поясничного и грудного отделов позвоночника вследствие остеохондроза ($18,8 \pm 1,5$ случаев на 100 работающих) в основной группе, по отношению к группе сравнения ($5,2 \pm 0,8$). Данные заболевания чаще наблюдаются у женщин и их частота колеблется в процентном содержании от 51,5 до 78,4% в структуре неврологической патологии с ВУТ.

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости работников, контактирующих с полициклическими углеводородами за 2005–2016 гг. показал, что наибольший удельный вес по числу случаев на 100 работающих принадлежит следующим нозологическим формам: острые респираторные заболевания и грипп (53,14), неврологические проявления поясничного и грудного остеохондроза (11,76), артериальная гипертензия (4,73).

Из 170 обследуемых жалобы на симптомы, сходные с аллергией, предъявили 115 (67,7%) обследуемых.

У исследованных групп производился забор периферической крови из пальца во время ежегодного медицинского обследования для определения активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, глутатио-

на и тиоловых групп, которые определялись в гемолизатах крови.

При сопоставлении полученных показателей антиоксидантной защиты организма у группы сравнения и работников, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами в целом можно отметить, что значительных изменений по средним показателям изучаемых параметров не наблюдается, кроме активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, сдвиг которых носит достоверный характер. Но оценивая показатели частоты встречаемости отклонений по каждому изучаемому параметру, которые выражаются в процентах, были отмечены различия между опытной и контрольной группами.

Рассматривая результаты активности исследуемых ферментов (глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза) в ранжированных группах по стажу, можно отметить, что в первой ранжированной группе, стаж которых составлял 0–5 лет изменение активности изучаемых показателей находилось в пределах контрольных величин. У работников, которые имели стаж работы 6–10 и 11 и более лет наблюдается падение активности этого фермента и эти изменения носят статистически достоверный характер.

Анализ активности фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы у ранжированных групп по стажу показал, что у всех рабочих покрасочного цеха (1-ая опытная группа) в независимости от стажа работы отмечается достоверное увеличение активности изучаемого фермента, а у 2-ой опытной группы показатели свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений от показаний группы сравнения.

Как следует из анализа активности фермента глутатионпероксидазы, выявлено достоверное повышение активности этого фермента во всех опытных группах, ранжированных по стажу и самые высокие показатели у опытных групп, имеющие стаж работы одиннадцать лет и более.

При анализе активности СОД в зависимости от стажа работы во вредных условиях установлено, что самые высокие показатели концентрации супероксиддисмутазы наблюдаются у всех стажированных рабочих опытной группы. И эти показания выше контрольных величин почти на 36,5 % и носят значимый характер.

Выявлено достоверное снижение глутатиона во всей 1-ой опытной группе, ранжированной по стажу, а содержание глутатиона у рабочих 2-ой опытной группы практически не отличается от показаний контрольной группы, по отношению к рабочим, распределенным на группы по стажу.

Особый интерес вызывают результаты по содержанию тиоловых групп в гемолизатах крови работающих, полученные в стажированных группах. Так у всех работников покрасочного цеха ранжированных по стажу (опытная 1-ая группа), непосредственно контактирующие с вредными условиями производства, содержание этого метаболита в крови увеличено и носит достоверный характер. В тоже время в опытной 2-ой группе этот показатель незначительно выше по сравнению величинами контрольной группы и не носит значимого характера.

Проведено исследование концентрации 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в моче опытной и контрольной групп.

Таким образом, проведенные исследования выявили достоверное повышение концентрации 8-окси-2'-дезоксигуанозина в моче, работников, контактирующих с ПАУ что указывает на усиление процессов окислительного стресса в организме.

Наблюдается уменьшение активности глутатионредуктазы у группы рабочих, которые непосредственно кон-

тактируют с вредными условиями (1-ая группа), такую же направленность имеет и частота встречаемости отклонений от контрольной группы. Увеличена активность супероксиддисмутазы и глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы как по общим среднестатистическим показателям, так и в группах, ранжированных по стажу, а показатель частоты встречаемости отклонений от контроля (СОД) — самый высокий и составляет 36,5 %. Показатели активности глутатионпероксидазы были выше во всех опытных и стажированных группах и носили достоверный характер.

Результаты содержания метаболитов неферментативной антиоксидантной системы (глутатион восстановленный и небелковые тиоловые группы) носили разнонаправленный характер. Так, содержание глутатиона восстановленного в гемолизатах крови в 1-ой опытной группе и в этой же группе ранжированной по стажу достоверно снижался, а содержание тиоловых групп в этих же условиях носило значимый характер и было направлено в сторону увеличения.

Выявлены изменения содержания в моче 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-охо-dG) — показателя окислительного стресса, так среднестатистическое содержание его в 1-ой опытной группе достоверно увеличено до $115,8 \pm 7,49$ нг/мл по сравнению с контрольной группой на 33,2 %, а частота встречаемости отклонений от контроля составила 24,3 %; в ранжированной по стажу 1-ой опытной группе все значения достоверно увеличены по отношению к контролю; вторая опытная группа характеризуется повышенным содержанием этого метаболита по сравнению с контрольной группой, но результаты свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений.

Усиление процессов окислительного стресса в организме может в определенных условиях привести к нарушениям — окислительному повреждению структуры ДНК с последующим формированием алерго- и иммунопатологии.

Общий объем полученных финансовых средств от предосторожного экономического ущерба составил в 2014 году в Республике Беларусь 248,4 тыс. долларов США.

Литература

1. Баранов, В. С. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Е. Иващенко // СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
2. Валеева, Э. Т. Поиск генетических маркеров нарушения репродуктивного здоровья работниц нефтехимических производств / Э. Т. Валеева, К. Ф. Сафина, О. В. Кочетова // Медицина труда: реализация глобального плана действий по здоровью работающих на 2008—2017 гг.: материалы Всерос. конф., посвящ. 85-летию ГУ НИИ МТ РАМН. — М., 2008. — С. 62—63.
3. Викторова, Т. В. Генетические маркеры репродуктивной патологии у женщин в республике Башкортостан / Т. В. Викторова, Г. М. Исхакова, К. Ф. Сафина // Труд и репродуктивное здоровье работающего населения северо-запада России: материалы Всерос. науч. практ. конф. — Кировск, 2006. — С. 12—13.
4. Влияние неблагоприятных производственных факторов здоровья: пособие для врачей. — М., 2008. — 81 с.
5. Гайнулина, М. К. Критерии нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимической отрасли промышленности / М. К. Гайнулина, Э. Т. Валеева, А. Х. Якупова // Бюл. Восточно-Сибирского науч. Центра РАМН. — 2009. — № 1(65). — С. 107—111.
6. Использование методов ДНК-диагностики профпатологии у рабочих нефтехимической промышленности / Т. В. Викторова [и др.] // Материалы 2-го Всероссийского съезда врачей-профпатологов. — Ростов н/Д, 2006. — С. 129—130.
7. Крючкова, Н. Н. Окислительный стресс в тканях мозга крыс, индуцированный ингаляционным воздействием алкидной эмали и её компонентов / Н. Н. Крючкова, С. В. Ткачёв, Т. И. Половинкина // Сахаровские чтения 2009 года: экологические проблемы 21 века: материалы 9-й науч. конф., 21-22 мая 2009 г., Минск / Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова. — Минск, 2009. — С. 88—89.
8. Крючкова, Н. Н. Структура и уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников лакокрасочных производств / Н. Н. Крючкова // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. — 2009. — № 2 (59). — С. 57—61.
9. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. СПб.: Фолиант, 2004. — 720 с.
10. Молекулярно-генетические основы нарушения репродуктивной функции у женщин-работниц нефтехимических производств / Т. В. Викторова [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского науч. Центра РАМН. — 2009. — № 1 (65). — С. 98—104.
11. Моноксигеназная активность и состояние системы глутатиона печени крыс при ингаляционном воздействии алкидной эмали и её компонентов / С. В. Ткачёв [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / РНПЦ гигиены. — Минск, 2008. — Вып. 12. — С. 418—422.
12. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биторансформацией ксенобиотиков / А. В. Спицын [и др.] // Вестн. ВОГиС. — 2006. — Том 10, № 1. — С. 97—105.
13. Сафина, К. Ф. Условия труда и генетические маркеры репродуктивного здоровья работниц нефтехимических производств: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. Ф. Сафина. — М., 2009. — 24 с.
14. Титов, Л. П. Геномико-протеомические основы эволюции и молекулярной эпидемиологии вирусов / Л. П. Титов, В. И. Востяков // Вети Национальной Академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. — 2011. — № 1. — С. 109—124.
15. Титов, Л. П. Полиморфизм генов иммунорегуляторных цитокинов при atopических заболеваниях дыхательных путей / Л. В. Маслова, Л. П. Титов [и др.] // ARS medica. Искусство медицины: алергология. — 2011. — № 11. — С. 103—107.
16. Ткачёв, С. В. Анализ собственной белковой флуоресценции и флуоресценции АНС в сыворотке крови крыс, подвергнутых ингаляционному воздействию алкидной эмали и её компонентов / С. В. Ткачёв, Н. Н. Крючкова, Л. В. Половинкин // Новости мед.-биол. наук. — 2008. — №1/2. — С. 104—110.
17. Современное состояние условий труда и репродуктивного здоровья лаборантов нефтехимических производств / М. К. Гайнулина [и др.] // Нефть и здоровье: сб. науч. тр. Всерос. науч. практ. конф., посвящ. 75-летию Башкирской нефти. — Уфа, 2007. — С. 251—255.
18. Якупова, А. Х. Клинико-генетическая оценка репродуктивного здоровья лаборантов нефтехимического производства / А. Х. Якупова, К. Ф. Сафина, М. К. Гайнулина // Успехи современного естествознания. — 2008. — № 3. — С. 122—23.
19. Association of aryl hydrocarbon receptor gene polymorphisms and urinary 1-hydroxypyrene in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed workers / Bin Ping [et al.] // Cancer Epid Biomarkers Prev. — 2008. — № 17(7). — P. 1702—1708.
20. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children / C. Hanene [et al.] // Mediators Inflamm. [Electronic resource]. — 2007. — Vol. 2007.
21. Association of GST M1 null polymorphism with Parkinson's disease in a Chilean population with a strong Amerindian genetic component / C. Perez-Pastene [et al.] // Neurosci. Lett. — 2007. — Vol. 418, № 2. — P. 181—185.
22. Glutathione S-transferase Mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatic inflammation / Am. J. Med. Genet. A. — 2003. — Vol. 120, № 1. — P. 34—39.
23. GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population / J. Colombo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10, № 9. — P. 1240—1245.
24. Rebbeck, T. R. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer sus-

☆ **Обзоры и лекции**

ceptibility / T. R. Rebbeck // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 1997. — № 6. — P. 733–743.

25. *The association between polymorphisms in glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) and lung cancer outcome* / U. Gønlugur [et al.] // *Cancer Invest.* — 2006. — Vol. 24, № 5. — P. 497–501.

26. *The role of genetic polymorphism in environmental health* / S. N. Kelada [et al.] // *Environmental Health Perspectives.* — 2005. — Vol 111, № 81. — P. 1055, 1064–1065.

27. *Tomaszewski, P. Cytochrome P450 polymorphism — molecular, metabolic and pharmacogenetic aspects. II. Participation of CYP isoenzymes in the metabolism of endogenous substances and drugs* / P. Tomaszewski, G. Kubiak-Tomaszewska, J. Pachecka // *Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research.* — 2008. — Vol. 65, № 3. — P. 307–318.

Поступила 17.10.2016 г.