

УДК: 616-037.591.151/616.2

НАФАС ОЛИШ ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА GSTM ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ ВА УНИНГ ЎРНИ



Хамидова Фарида Муиновна, Исмоилов Жасур Мардонович, Норжигитов Азамат Мусакулович Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GSTM В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Хамидова Фарида Муиновна, Исмоилов Жасур Мардонович, Норжигитов Азамат Мусакулович Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND ROLE OF GSTM GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE RESPIRATORY SYSTEM

Khamidova Farida Muinovna, Ismoilov Jasur Mardonovich, Norjigitov Azamat Musakulovich Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: ismoilov-jasur@bk.ru

Резюме. *Замонавий тиббий генетик тадқиқотларнинг муҳим йўналишидан бири - ксенобиотиклар биотрансформация тизими яъни генларининг полиморфизмини ўрганишдан иборат. Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ксенобиотиклар биотрансформацияси учун жавоб берадиган ферментлар генларининг генетик полиморфизми сурункали обструктив ўпка касаллиги каби бронх ўпка касалликларининг ривожланишига сабаб бўлади.*

Калим сўзлари: *ген, полиморфизм, ўпка, бронх, фермент.*

Abstract. *One of the important areas of modern medical genetic research is the study of the system of biotransformation of xenobiotics, that is, gene polymorphism. A number of studies have shown that genetic polymorphism of genes for enzymes responsible for the biotransformation of xenobiotics causes the development of bronchopulmonary diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease.*

Key words: *gene, polymorphism, lung, bronchus, enzyme.*

Нафас олиш тизими касалликлари тиббиётнинг барча йўналишларида кенг тарқалган муаммо бўлиб, болалар ва ўсмирлар касалликлар таркибида ушбу патология биринчи, ёши катталарда эса учинчи ўринни эгаллайди ҳамда уларнинг ҳаёт фаолиятига таъсир ўтказиб аксар ҳолатларда сурункали кечиши ёки асорат қолдиради. ЖССТ тахминларига кўра, 30 йилдан кейин ўпканинг сурункали касалликлари дунёда биринчи ўринни эгаллайди ва ўлим сабаблари орасида юрак-қон томир ва ўсма касалликларидан олдинга чиқиб биринчи ўринни эгаллайди [12,21].

Замонавий пульмонологияда ўпканинг сурункали носпецифик касалликлари кўп омилли (кўп факторли) касалликлар сифатида қаралади, улар инсон танасига атроф-муҳит омиллари таъсирига сезгирлигини оширишга асосланган бўлиб, уларнинг намоён бўлишида генетик - компонент муҳим рол ўйнайди ва биринчи на-

вбатда битта нуклеотид алмаштиришлари - SNP (инглизча ягона нуклеотид полиморфизм - битта нуклеотиднинг полиморфизми) туфайли юзага келади. Полиморфизм генларнинг маълум бир қисмларига таъсир қилиб, улардаги аминокислоталарни алмаштиришга ва янги функционал хусусиятларга эга бўлган оксилларнинг пайдо бўлишига олиб келади [9].

Бир тур билан чегараланган генетик ўзгарувчанлик генетик полиморфизм деб аталади. Ҳар бир генетик қисмча маълум даражадаги ўзгарувчанлик билан тавсифлайди, бу ҳар хил одамларда турли хил ген вариантлари (аллеллар) мавжудлиги билан ифодаланади [26].

ДНК кетма-кетлигидаги ўзгаришлар (мутациялар) муқобил ген вариантларининг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Агар мутация даражаси 1,5-3% дан ортиқ частотада юзага келса ва касалликнинг аниқ фенотипик кўринишларига

олиб келмаса, у полиморфизм ҳисобланади. Инсон геномидаги генетик полиморфизм 95% ҳолларда SNP билан боғлиқ ҳисобланади. Айнан SNP лар касалликларнинг молекуляр диагностикаси учун айниқса муҳимдир ва генетик мойилликни таҳлил қилиш билан боғлиқ тадқиқотлар сони тез суръатлар билан ўсиб боришга олиб келмоқда [9, 18, 27].

Замонавий тиббий генетик тадқиқотларнинг муҳим йўналишидан бири - ксенобиотиклар биотрансформация тизими яъни генларининг полиморфизмини ўрганишдан иборат бўлиб, у организмга қирадиган кимёвий бирикмалар алмашинувини бошқарадиган ва бир қатор мультифакториал касалликлар билан боғлиқ бўлган жараён-дир. Потенциал равишда экогенетик муҳит омиллари бутун аҳолига таъсир қилмайди, балки унинг генетик жиҳатдан мойил бўлган қисмига, яъни мутацияга учраган қисмига таъсир қилади [7]. Глутатион ва GSTs ларни ўз ичига олган нейтраллаш тизими бўлиб у организмни турли хил таъсирларга чидамлилигини шакллантиришда муҳим рол ўйнайди ва ишончли ҳужайра химоя механизми ҳисобланади [31]. Инсон организмда ферментларнинг функционал заифлашган вариантлари мавжудлиги унинг сезгирлигини оширади, шунинг учун геномнинг хусусиятларига қараб, турли одамларда зарар етказувчи омиллар таъсирини қаршиликни кучайтиради ёки юқори сезувчанлик билан жавоб бериш олиб келади [5,35].

Ксенобиотиклар метаболизми тизими ўз ичига қуйидаги жараёнларни - ксенобиотикларни фаоллаштириш (1 босқич), детоксикацияси (2 босқич) ва элиминацияни (3 босқич) ўз ичига олади. Уларнинг фаолияти организмга турли хил ксенобиотиклар кирганда пайдо бўлади. Биотрансформациянинг биринчи босқичи цитохромли P450 (моноксигеназлар), микросомал эпоксидгидролаза, эстераза, амилаза, алкохолдегидрогеназа, алдегиддегидрогеназа, оксидаза, редуктаза ва дегидрогеназалар синфига мансуб бўлган баъзи ферментлар томонидан таъминланади. Ушбу фазадаги ферментларнинг асосий вазифаси ксенобиотикларни генотоксик хусусиятларга эга оралик қиска муддатли электрофил метаболитларга айлантиришдир, шунинг учун генлардаги мутациялар туфайли уларнинг фаоллиги ўзгариши патологик реакцияларни келтириб чиқариши мумкин. Оксидланиш-қайтарилиш ёки гидролитик трансформациянинг иккинчи босқичида модданинг молекуласи кутбли функционал гуруҳлар билан бойитилади, бу эса молекулани реактивлигини ошириш уларни сувда кўпроқ эришини таъминлайди. Детоксикациянинг иккинчи босқичида реактив оралик метаболитлар эндоген лигандалар билан бирлашади ва кутбли - бирикмалар ҳосил қилади ҳамда гидрофил

маҳсулотларга айланади, кейинчалик эса улар организмдан осонгина чиқарилади. Биотрансформациянинг иккинчи босқичида иштирок этадиган ферментларга глутатион-S-трансфераза (GST), N-ацетилтрансфераза (NAT), глюкуронозил-трансфераза (UDF), эпоксид гидролаза, метил-трансфераза ва бошқалар қиради [7,9].

Глутатион барча органлар ва тўқималарда юқори концентрацияда бўлиб, шу жумладан нафас олиш йўлларида нафас олиш хавосидаги экзоген токсинларга қарши биринчи химоя қизиги ҳисобланадиган ўпка эпителийсини қоплайдиган шиллиқ модда таркибида ҳам юқори миқдорда мавжуд. У сувда эрийдиган антиоксидант бўлиб, детоксикация учун муҳим бўлган оксидланиш қайтарилиш жараёнининг асосий детерминанти ҳисобланиб, ксенобиотиклар ва ҳужайра пролиферациясини, апоптозни, иммун функциясини ва фиброгенезни тартибга солишда ҳамда оксидловчи стрессдан химоя қилади [43]. Одамларда глутатион- S-трансферазанинг бир нечта: alpha (A), kappa (K), mu (M), omega (O), pi (P), theta (T) и микросомал синфлари фарқланади [45]. Ушбу ферментлар оксидланган глутатионнинг конъюгация реакциясини катализлайди ва шу билан организмни зарарли экзоген субстратлардан, масалан, канцероген, дори моддалари, атроф-муҳит токсинлари, шунингдек, эндоген келиб чиқадиган маҳсулотлардан химоя қилиш жараёнида асосий рол ўйнайди ва барча тирик мавжудотлар ҳужайраларида бегона моддаларни зарарсизлантиришда иштирок этади [31,40,48]. Шундай қилиб, GSTs ферментларини кодлайдиган генетик тизимларни ўрганишнинг аҳамияти катта ҳисобланади.

Биотрансформация ферментлари учун генлар жуда полиморфик бўлиб, турли хил ва бир-бирининг устига чиқадиган субстратни ўзига хос хусусиятларига эга бўлган кўп сонли изоформларда мавжуд бўлади [9]. Бутун детоксикация тизимининг самардорлиги ҳар бир фазадаги ферментларнинг мувофиқлаштирилган иши билан таъминланади. Детоксикациянинг дастлабки икки босқичининг биргаликда ишлаши барча кимёвий синфларнинг ўн минглаб ксенобиотикларини зарарсизлантиришни таъминлайди ва бу генларнинг турли аллеллари ферментатив фаоллик даражасида фарқ қилувчи оксилларни кодлаши мумкин. Ушбу оиланинг генларида аниқланган полиморфизм кодланган ферментларнинг фаоллигига бевосита таъсир қилиб, ҳужайра метаболизмидаги ўзгаришларга олиб келиши ва генотипнинг бундай боғланишини излаш учун популяцияларда генетик полиморфизмни ўрганишга олиб келади, бу эса ўз навбатида турли касалликларнинг ривожланиш хавфини ва организмнинг баъзи атроф-муҳит омиллари таъсирини юза келадиган муносабатларни келиб чиқишини очишга ёрдам беради

[25,28]. Турли одамларнинг атроф-мухит омилларига кузатилган дифференциал сезгирлиги, индивидуал ирсий хусусиятларга қараб, мультифакториал касалликларнинг намоён бўлиши билан бирга бўлган адаптив жараён ёки мослашувга тўғри келиши ёки келмаслиги аниқланади [7,31,36].

Кўпгина тадқиқотларда ген экспрессиясини камайтирадиган ёки блоклайдиган мутант вариантларнинг мавжудлиги касалликлар, айниқса саратон ривожланиши хавфи билан боғлиқ деб ҳисоблайдилар [10,15,19]. GSTT1 ва GSTM1 генларининг мутант аллеллари кенгайтирилган делецияларнинг мавжудлиги билан тавсифланади, бу эса тегишли ферментларнинг тўлиқ йўқлигига олиб келади. Шунинг учун улар кўпинча "ноль аллеллар" деб аташади. Одамларда "ноль" генотип (0/0) мавжудлиги ўпка саратони ривожланишига таъсир қилиши мумкинлиги аниқланган [13,32].

Бронхопулмонар тизимнинг яна бир муҳим мультифакториал касаллиги, бу ферментлар - ифодасини ўзгартирадиган глутатион- S трансфераза генларининг функционал полиморфизмлари патологиянинг ривожланиши учун кўзгатувчи бўлиб хизмат қилиши мумкин бўлган касаллик бронхиал астма (БА) ҳисобланади. Бронхиал астма билан оғриган беморларнинг 2-15% да касалликнинг асосий сабаби ўпка тўқималарига атроф-мухит омилларидаги органик ва ноорганик кимёвий бирикмаларнинг детоксикация тизимидаги кирувчи ксенобиотикларни универсал генлар гуруҳидан маълум гуруҳдаги номзод генларнинг полиморфизми ўртасидаги ўзаро таъсири натижасида бронхиал астманинг фенотипининг шаклланишига олиб келиши мумкин [1,9].

Глутатион S - трансферазаларнинг барча турларидан GSTP1 асосан алвеолалар, алвеоляр макрофаглар ва ўпканинг периферик бронхиолаларида намоён бўлиши [38] ва ўпка антиоксидантларидан бири сифатида танилган [30], ва шунинг учун бу геннинг функционал полиморфизми, фермент ифодасини ўзгариши, нафас олиш тизими касалликларини ривожланишида иштирок этиши исботланган. GSTP1 бронхиал астма ва атопия касалликлари учун айниқса энг кўп қараладиган номзод генлар мажмуасига киради [11, 14, 44]. Аллел ассоциацияланган GSTP1 генининг rs1138272 вал локуси яъни унинг бир таркибий қисми оғир бронхиал астма касалликларни келтириб чиқариши хавфини ошириши исботланган [22]. Бироқ, баъзи муаллифлар GSTP1 полиморф генининг локусуни фақат эркакларда бронхиал астма касаллигини ривожланиш хавфининг ортиши белгиси сифатида боғлашади [29].

Кўплаб тадқиқотлар шуни исботлашдики битта гендаги бузилишдан кўра турли хил генларнинг комбинацияланган полиморфизми билан

бронх ўпка тизимида касалликларни ривожланиш хавфи юқори аниқланган. Оилада аллергик ирсиятга эга бўлмаган болаларда нафас йўллариининг чекланган аллергик касалликнинг бир қисми сифатида юзага келадиган бронхиал астмада детоксикация ферментларини ишлаб чиқаришда генетик жиҳатдан аниқланган нуқсонлар мавжуд бўлган GSTT1 ва GSTM1 ксенобиотиклар касалликнинг патогенезида етакчи ўринда эканлиги аниқланган [3,17,24,33]. GST ферменти фаолиятининг бузилиши уларда детоксикация функциясини пасайишига ва бу ўз навбатида организмда, хусусан, бронхларда - ксенобиотикларин тўпланишига олиб келади. Бу эса нафас йўллариининг маҳаллий ҳимоясининг эффектор ҳужайраларининг фаоллашишини (эозинофиллар ва нейтрофиллар) ва уларнинг тўпланишини таъминлайди [4,8].

Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, - биотрансформация учун жавоб берадиган ферментлар генларининг генетик полиморфизми ксенобиотиклар сурункали обструктив ўпка касаллиги каби бронх ўпка касалликларнинг ривожланишига маълум ҳисса қўшади деб ҳисоблашади [23,40]. GSTT1 ва GSTM1 нулл - гаплотип ген тутувчилар орасида нафас олиш тизимининг сурункали носпецифик касалликлари ривожланиш хавфи нисбатан юқори эканлиги генетик текширишлар давомида аниқланган [34]. Бироқ, бир қатор муаллифлар бундай маълумотларни ўзлари олиб борган тадқиқотлари давомида инкор этишмоқда [37,47]. Америкалик олимлар мажмуаси эса GSTT1 ва GSTM1 генлар ўпканинг носпецифик касалликларидан фақат ўпка эмфиземасини келтириб чиқаради деб ҳисоблашади [41].

Биотрансформацион ксенобиотик ген полиморфизми ассоциатцион таъсири натижасида келиб чиқадиган сурункали бронхит билан оғриган беморларда уларни аҳамияти охирги вақтларда кўпроқ ўрганилмоқда. Касбга алоқадор сурункали бронхит билан оғриган ишчиларда касалликнинг ривожланишига қаршилик белгиси GSTP1 локусуининг гетерозигот генотиби (313A>G) аҳамияти катта эканлиги аниқланган [2].

GSTP1 генининг A313G локусуининг GG генотипининг кўпайиши –рецидивли бронхит билан кечадиган муковисцидоз касаллигига чалинган болаларда кўпроқ қайд этилиши - аниқланган [16,46]. Бироқ, баъзи муаллифлар эса ушбу маълумотни инкор этиб, ушбу касалликларда GSTP1 генининг ҳеч қандай алоқаси йўқлигини айтиб ўтишади [42].

Глутатион S-трансфераза оиласининг M1 ва T1 детоксикация тизимининг генларини йўқ қилиш вариантлари мавжудлиги ва эрта туғилган чақалоқларда бронхопулмонар дисплазия

ривожланиш хавфи ўртасида ижобий боғлиқлик борлиги аниқланган [6,20,39,49]. Бошқа муаллифлар эса ўзларининг олиб борган тадқиқотларида GST синфларини ўрганаётганда, янги туғилган чақалоқларда кейинчалик бронхопулмонар тизимнинг сурункали шикастланишини шакллантиришда GSTP1 генининг иштирокини катта аҳамият касб этишини такидлаб ўтишган [42].

Шундай қилиб, клиник ва услубий хусусиятлар билан боғлиқ баъзи фарқларга қарамадан, генетик тадқиқотлар натижалари - бронх ўпка касалликлар патогенезида детоксикацияловчи ксенобиотик тизимига таълуқли генларининг роли турли муаллифлар фикрига таяниб айтадиган бўлсақ ўзига хос қарама қаршиликлар борлигини кўрсатиб ўтмоқда. Шунинг учун, биотрансформацияловчи ксенобиотик ген полиморфизмларининг нафас олиш тизимига таъсири натижасида юзага келадиган касалликлар ҳиссасини баҳолаш орқали уларни аҳамияти ўрганиб боришни тақозо этади ва бизларни кейинги тадқиқотларимизни ушбу муаммоларга қисман бўлса ечим топишга ёрдам беради ва бронх ўпка касалликлари патологияси ксенобиотикларни муаммосини ўрганиш орқали - диагностика, даволаш ва профилактика чораларини такомиллаштириш ва оптималлаштиришга ёрдам беради деб ҳисоблаймиз.

Адабиётлар:

1. Алимова Ю.Б., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Коростовцев Д.С., Иващенко Т.Э. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. 2012. Т.7. №6. С.14–18
2. Ахмадишина Л.З., Корицина Г.Ф., Кочетова О.В., Викторова Т.В. Анализ ген (CYP1A2, CYP2F1, NQO1, UGT2B7, CAT, GSTP1)-средовых взаимодействий при профессиональном хроническом бронхите // Экологическая генетика. 2014. Т.12, №2. С.47–59.
3. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы // Медицинская генетика. 2008. Т.7, №10(76). С.3–13.
4. Безруков Л.А., Колоскова Е.К., Галушинская А.В. Гиперчувствительность бронхов у детей с нейтрофильным фенотипом бронхиальной астмы при полиморфизме генов GSTM1 и GSTT1 // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.51–53.
5. Беляева Е.В., Ершова О.А. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса Пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т.1, №5. С.165–169.
6. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // Неонатология: новости, мнения, обучения. 2015. №3. С.50–68.
7. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Экологическая генетика. 2003. Т.1, №1. С.16–21.
8. Галушинская А.В. Риск развития нейтрофильного воспаления бронхов у детей, болеющих бронхиальной астмой, при делеционном полиморфизме генов GSTT1 и GSTM1 // Современные проблемы науки и образования. 2014. №2.
9. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
10. Даурова Л.В., Биттуева М.М., Боготова З.И., и др. Изменчивость в гене GSTP1 у больных раком молочной железы в Кабардино-Балкарии // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6.
11. Дедков А.А., Богомазов А.Д., и др. Исследование связи полиморфизма Pe105Val гена GSTP1 с развитием атопической бронхиальной астмы у детей в Курской области // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2011. №1. С.31–35.
12. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., и др.. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.31–35.
13. Казьмина Н.В. Закономерности изменения метаболизма лимфоцитов, легочной ткани и полиморфизм генов у больных раком легкого: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2010. 30 с.
14. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Кузнецова М.С., Наговицына Е.Б. Ассоциации полиморфизмов Pe105Val и Alal14Val гена GSTP1 у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями // XVII Международный конгресс «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»: сб. науч. трудов. Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКЗ, 2018. С.71–72.
15. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т.15, №3. С.448–461.
16. Корицина Г.Ф., Ямбаева Д.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и P1 у больных с муковисцидозом и хроническими заболеваниями дыхательной системы // Генетика. 2004. Т.40, №3. С.401–408.

17. Кубаев А. С. Оптимизация диагностики и лечения верхней микрогнатии с учетом морфофункциональных изменений средней зоны лица // Научные исследования. – 2020. – №. 3 (34). – С. 33–36.
18. Куропатенко М.В., Иващенко Т.Э., Галустян А.Н., Желенина Л.А. Вклад полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте // Медицинский академический журнал. 2016. Т.16, №2. С.72–81.
19. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О., и др. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. №2(18). С.62–67.
20. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., и др. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) у шорского и пришлого населения Кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований // Медицина в Кузбассе. 2017. Т.16, №4. С.18–23.
21. Межинский С.С., Шилова Н.А., и др. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоконедоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т.63, №10. С.658–660.
22. Мизерницкий Ю.Л. Клинические аспекты эволюции хронической бронхолегочной патологии: реалии и перспективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т.63, №4. С.248–250.
23. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., и др. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 с бронхиальной астмой и особенностями ее течения // Кубанский Научный Медицинский Вестник. 2017. Т.24, №3. С.71–75.
24. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2013. № 1. С. 32–37.
25. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Лаврова О.В. Сравнительный анализ комплекса генов, принимающих участие в развитии бронхиальной астмы // Медицинская Иммунология. 2015. Т.17, №3S. С.71–72.
26. Ризаев Ж. А., Кубаев А. С., Абдукадиров А. А. Состояние риномаксиллярного комплекса и его анатомо-функциональных изменений у взрослых больных с верхней микрогнатией // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 3. – С. 162–165.
27. Ризаев Ж. А., Ризаев Э. А., Кубаев А. С. Роль иммунной системы ротовой полости при инфицировании пациентов коронавирусом SARS-COV-2 // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2020. – №. 3. – С. 67–69.
28. Ризаев Ж. А., Асадуллаев Н. С., Абдувакилов Ж. У. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т. 1. – №. 3 (145). – С. 382–385.
29. Ризаев Ж. А., Туксонбоев Н. Х. У. Деформация носа с расщелиной и ринопластика // Scientific progress. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 92–104.
30. Ризаев Ж. А., Хазратов А. И., Иорданишвили А. К. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки жевательного аппарата при экспериментальном канцерогенезе // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 225–231.
31. Ризаев Ж. А. и др. Оценка точности установки дентальных имплантатов // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 2.
32. Ризаев, Ж. А., Ахорова, М. Ш., Кубаев, А. С., & Хазратов, А. И. (2022). Changes in the mucous membranes of the oral cavity in patients depending on the clinical course of covid-19. Журнал Стоматологии и краниофациальных исследований, 3(1).
33. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты поиска маркёров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор) // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т.V, №4(20). С.4–16.
34. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Информационный вестник ВОГиС. 2006. Т.10, №1. С.97–105.
35. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири // Медицинская генетика. 2019. Т.18, №2. С.24–34.
36. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т.19, №4. С.50–58.
37. Шагалина А.У., Селезнева Л.И., Хамидуллина С.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т.7, №1. С.98–102.
38. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility

- factors in toxic response // *Mutat. Res.* 2000. Vol.464, №1. P.65–76.
- 39.Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; Vol.1830, Iss.5. P.3267–3288.
- 40.Carlsten C., Sagoo G.S., Frodsham A.J., Burke W., Higgins J.P. Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) Polymorphisms and Lung Cancer: A Literature-based Systematic HuGE Review and Meta-Analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol.167, №7. P.759–774.
- 41.Castro M., Ferreira J., Sarmento D., Carvalho C., Matos A., Bicho M. GSTT1 and GSTM1 null polymorphisms in bronchial asthma // *ERJ Open Research.* 2019. Vol.5 (Suppl.2). PP230.
- 42.Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M., Kashem R.A., Abu Rahma R.M. Genetic polymorphism of GSTT1 and GSTM1 and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *J. Crit. Care.* 2009. Vol.24, №3. P.7–10.
- 43.Feero W.G., Guttmacher A.E. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics // *Acad. Pediatr.* 2014. Vol.14, №1. P.14–22.
- 44.García-Giménez J.L., Markovic J., Dasib F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H., Pallardó F.V. Nuclear glutathione // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3304–3316.
- 45.Hu G., Zhou Y., Hu J., Shi Z., Ran P., Yao W., Li B. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008. Vol.12, №12. P.1474–1481.
- 46.Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M., Teramoto S, Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. Vol.280, №6. P.1189–1195.
- 47.Karagianni P., Rallis D., Fidani L, Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C., Nikolaidis N. Glutathione S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *Hippokratia.* 2013. Vol.17, №4. P.363–367.
- 48.Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Burdyuk O.V., Zagidullin Sh.Z., Viktorova T.V. Association of polymorphic gene loci for the metabolism of toxic compounds and free radicals with the development and progression of chronic obstructive pulmonary disease // *Medical Genetics.* 2013. T.12, №.8. P.32–42.
- 49.Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. Association of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population // *Biochem. Genet.* 2010. Vol.48, №7-8. P.647–657.
- 50.Lima C.S.P., Ortega M.M., Marson F.A.L., Zulli R., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil // *J. Bras. Pneumol.* 2012. Vol.38, №1. P.50–56.
- 51.Lu S.C. Glutathione synthesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3143–3153.
- 52.MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P et.al. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study // *Environ. Health Perspect.* 2014. Vol.122 №4. P.418–424.
- 53.Mannervik B., Awasthit Y. C., Boardt Ph. et.al.. Nomenclature for human glutathione transferases // *Biochem. J.* 1992. Vol.282, Pt 1. P.305–308.
- 54.Marson F.A.D.L., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Polymorphisms in the glutathione pathway modulate cystic fibrosis severity: a cross-sectional study // *BMC Medical Genetics.* 2014; Vol.15. P.27.
- 55.Mehrotra S., Sharma A., Sharma J.K., Kumar S., Kar P., Sardana S. Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene LOCI in COPD // *Int. J. Immunogenet.* 2010. Vol.37, №4. P.263–267.
- 56.Tew K.D., Manevich Y., Grek C., Xiong Y., Uys J., Townsend D.M. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol.51, №2. P.299–313.
- 57.Wang X., Li W., Liu W., Cai B., Cheng T., Gao C., Mo L., Yang H., Chang L. GSTM1 and GSTT1 Gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population // *Gene.* 2014; Vol.533, №1. P.48–51.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GSTM В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Хамидова Ф.М., Исмоилов Ж.М., Норжигитов А.М.

Резюме. Одним из важных направлений современных медико-генетических исследований является изучение системы биотрансформации ксенобиотиков, то есть полиморфизма генов. Ряд исследований показал, что генетический полиморфизм генов ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков, вызывает развитие бронхолегочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, легкое, бронх, фермент.