

ПРИКЛАДНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПУВАННЯ

Ю.С.Рудик, С.М.Пивовар, А.С.Попович, В.В.Ніколаєва*

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»*

Ключові слова: ген; поліморфізм; генотипування; лікарські засоби; біотрансформація

Наведені дані літератури щодо значення поліморфізму генів системи біотрансформації лікарських засобів в ефективності та безпеці їх застосування при лікуванні пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи та онкопатологією. Продемонстровано, що мутації генів нерідко, а можливо й завжди визначають час і тип маніфестації та прогресування багатьох патологічних процесів. Комплекс заходів, що включає побудову генетичних карт, збір та аналіз даних про поліморфізм у популяціях, визначення медичної значущості мутацій і, в кінцевому підсумку, картування захворювань за групами, є найбільш актуальним завданням не тільки генетики людини, але й практичної медицини. Завдяки цьому можна оцінити ризик захворювань, а при виконанні спеціально розроблених профілактичних заходів – відстрочити їх прояв. Знання генетичних особливостей розвитку захворювань допоможе в майбутньому індивідуалізувати лікувальну терапію хворих.

Прогрес у створенні сучасних біоінформаційних технологій багато в чому обумовлений виконанням міжнародної програми «Геном людини», головним завданням якої був «побуквенний» запис всього генетичного коду людини. Величезний обсяг інформації, а також новітні технологічні рішення, реалізовані в результаті виконання цієї програми, дозволили сформулювати нові наукові напрями, зокрема, генотипування з можливістю створення на його основі індивідуального генетичного паспорту людини. На теперішній час повне секвенування генома досить коштовна процедура і займає багато часу. Однак для того, щоб дізнатися, до яких хвороб схильна людина, не потрібно секвенувати весь його геном, цілком достатньо «прочитати» тільки певні його ділянки: «слова» або навіть «букви».

SNP (від англ. SNP – single nucleotide polymorphism) – од-нонуклеотидні позиції в ДНК, для яких в певній популяції іс-

нують різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкісний алель зустрічається з частотою менше 1% [6]. Виявлено більше 4 мільйонів таких ймовірних точок. Це означає, що на кожен ген людини доводиться кілька можливих поліморфізмів. Тому, виявивши тільки ці місця і не вдаючись до повного аналізу послідовності всього генома, можна зробити висновок про статус генетичного апарату індивідуума. Точковий нуклеотидний поліморфізм, а також більш великі генетичні ушкодження є причиною розвитку як моногенних, так і мультифакторних захворювань.

Генотипування має колосальне значення для медицини. Комплекс заходів, що включає побудову індивідуальних генетичних карт, збір і аналіз усієї сукупності даних за поліморфізмом у певній групі населення (популяції), визначення медичної значущості мутацій і, в кінцевому підсумку, картування захворювань за групами – це одне з найбільш актуальних завдань

не тільки генетики людини, але і практичної медицини.

Порівняльний аналіз відмінностей між геномними профілями груп хворих людей і контрольних груп здорових пацієнтів дозволяє виявляти гени, відповідальні за розвиток конкретної патології. На теперішній час опубліковані дані про декілька тисяч поліморфізмів, що впливають на зміну біохімічних процесів в організмі людини. Знання генетичних основ патологічного процесу забезпечує можливість визначення генетичних особливостей захворювання окремого пацієнта (генодіагностика), на підставі чого складають рекомендації з проведення повноцінного комплексу профілактичних заходів.

Безперечно, впровадження в медицину такого підходу розширить арсенал методів терапії, можливо, і генотерапії. З'являється науково обґрунтований метод, завдяки якому з певним ступенем імовірності можна оцінити ризик розвитку тих чи інших захворювань у будь-якої людини, а при застосуванні спеціально розроблених профілактичних заходів – відстрочити їх прояв. У більшості розвинених країн світу (США, Франції, Канаді, Німеччині, Великобританії, Япо-

Ю.С.Рудик – доктор мед.наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (м. Харків)

В.В.Ніколаєва – канд. мед. наук, директор департаменту доклінічних та клінічних досліджень ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ)

нії) реалізація програм генетичної паспортизації вже розпочата і здійснюється за фінансової підтримки урядових, регіональних і приватних фондів.

Одним із найбільш точних і високопродуктивних методів, що дозволяють швидко і відносно недорого ідентифікувати SNP, є метод мінісеквенування з подальшим аналізом продуктів на MALDI-TOF-мас-спектрометрі [16, 35, 38].

Процес ідентифікації SNP складається з таких етапів:

- проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для збільшення числа копій ділянки ДНК, послідовність якого включає досліджуванний поліморфізм;
- інактивація нуклеотидів (dNTP), що залишилися в ПЛР-суміші, за допомогою спеціального ферменту – фосфатази (SAP – shrimp alkaline phosphatase);
- проведення реакції мінісеквенування, де в якості матриці використовують ПЛР-продукт;
- очистка продуктів мінісеквенування від позитивно заряджених іонів за допомогою катіон-обмінної смоли. Даний етап необхідний для позбавлення від «шумів», які з'являються в мас-спектрі зразків через наявність іонів K^+ , Na^+ і Ca^{++} в буферному розчині;
- аналіз зразків на мас-спектрометрі.

Для реакції мінісеквенування використовують короткий (від 15 до 30 нуклеотидів) синтезований ідентично ділянці ДНК олігонуклеотидний зонд, на 3'-кінці якого знаходиться нуклеотид, що передує нуклеотиду з точковою мутацією, а також певний набір з 2'-дезоксидеозитринуклеотидів (ddNTP). Нуклеотиди ddNTP є термінаторами ампліфікації, оскільки не здатні створювати фосфодієфірний зв'язок із наступним нуклеотидом.

У процесі мінісеквенування ДНК-полімераза добудовує зонд компліментарно матриці, в ролі якої виступає ПЛР-продукт потрібної ділянки гена. Наприклад, для фрагменту ДНК 5'-ACCGATGGCCGATGCATC [C / T] GTC-3' (поліморфізм C-> T) при використанні зонду 5'-ACCGATGGCCGATGCATC-3' і набору з реагентів (dT, ddC, ddG) продуктом реакції при наявності алеля дикого типу «С» буде ACCGATGGCCGATGCATC + ddC, а в разі мутантного алеля «Т» – ACCGATGGCCGATGCATC + dT + ddG.

Маса олігонуклеотидного зонду ACCGATGGCCGATGCATC становить 5485 Да. Маса продуктів реакції – 5758 і 6102 Да для алелів «С» і «Т», відповідно. Реєстрацію продуктів проводять на часопролітному (Time-of-Flight) MALDI мас-спектрометрі. Таким чином, за результатами мас-спектрального аналізу зразка після реакції мінісеквенування можна визначити SNP-генотип для будь-якого зразка ДНК.

Використання діагностичних методів, заснованих на аналізі генетичних маркерів, дозволяє здійснювати ранню діагностику захворювання у пацієнтів без виражених клінічних проявів патології.

Адекватність лікарської терапії багато в чому залежить від індивідуальних генетичних особливостей пацієнта. Завдяки генодіагностиці в декілька разів скорочується час підбору препаратів та визначення їх дозування, з'являється можливість призначення більш ефективних схем лікування, а також зниження кількості ускладнень, пов'язаних з несприятливими реакціями лікарських засобів.

Показовими є фармакогеномічні дослідження варфарину – антикоагулянта непрямої дії, який застосовують для профілактики тромбозів, тромбоемболій при фібриляції / тріпотінні передсердь. Інтенсивність впливу антикоагулянта визначається ін-

дивідуальною чутливістю, обумовленою генетичним поліморфізмом цитохрому P₄₅₀ (ізоформа CYP2C9) [25]. Аби уникнути передозування, що приводить до кровотеч при лікуванні носіїв алелів *2 і *3, доцільно знижувати дозу варфарину [25]. Дослідження показали, що в російській популяції кількість носіїв алелів *2 і *3 – не менше 18% [2]. При лікуванні носіїв алелів CYP2C9*3 необхідно знижувати дози таких препаратів: фенітоїну – при лікуванні епілепсії [23], толбутаміду – при інсуліннезалежному діабеті [5], лозартану – при артеріальній гіпертензії [26], а також при призначенні диклофенаку, хлорпропаміду, гліпізиду, флурбіпрофену, торсеміду, ірбесартану, ібупрофену [34].

При проведенні протипухлинної терапії (наприклад, препаратами оксалиплатину, фторурацилу, метотрексату) для визначення індивідуальної чутливості та ефективності препарату необхідна перевірка роботи генів систем метаболізму і репарації ДНК (ERCC1, ERCC2, XRCC1, DPYD, TYMS, UGT1A1, GSTP1, MTHFR та інших) [www.genepassport.ru].

Попередження остеопорозу в постменопаузі. Можливості проведення генетичної паспортизації дуже важливі для профілактики вікових патологічних процесів, таких як остеопороз після менопаузи. У США кожна третя біла жінка після менопаузи і 12% чоловіків після 50 років хворіють на остеопороз. Аналіз даних більш ніж 45 тисяч пацієнтів (включаючи 33000 жінок) [19, 36, 45] досі не прояснив спадкових причин розвитку остеопорозу. Проте серед 589 жінок у постменопаузальному періоді виявлена кореляція між частотою переломів і алелями гена рецептора вітаміну D (VDR), зокрема, поліморфізму BsmI [45]. Дослідження показали, що наявність поліморфізму BsmI в гетерозиготному стані збільшує загальний ризик пере-

ломів в 1,5 рази, в гомозиготному – більш ніж у 2,0 рази [45].

Гомозиготний поліморфізм T / T в гені колагену COL1A1 Sp1 (G / T) у жінок призводить до значного зменшення щільності кісткової тканини шийки стегна і хребта та в 1,4 рази збільшує ризик перелому хребта [36]. Поліморфізм гена фARNЕСИЛДИФОСФАТСИНТАЗИ (FDPS) у жінок в літньому віці на 3-7% знижує кісткову масу [28].

Наявність поліморфізму Cdx2, промотора гена VDR, на 20% знижує ризик перелому хребта незалежно від статі людини [45]. Гомозиготний генотип поліморфізму XbaI в гені α -рецептора естрогену (ESR1) зменшує загальний ризик переломів у жінок будь-якого віку на 19% (у чоловіків – на 9%) і ризик переломів хребта – на 35% (у чоловіків – на 16%) [19].

Непереносимість лактози через наявність алельного варіанту C поліморфізму -13910 T / C гена лактази LCT і неусвідомлене прагнення до відмови від молочних продуктів, що викликають спучування, спазми і діарею (клінічна картина схожа на хронічний панкреатит), призводять до значного зменшення кісткової маси і 2-5-кратного збільшення ризику переломів у літніх людей [11, 31, 32]. Даний поліморфізм зустрічається у 1-7% в популяції Швеції, 10-18% – у Німеччині, 20-25% – в Австрії, 20-40% – у Швейцарії, 50-60% – у Греції, Іспанії та Італії, більше 75% – у Туреччині; тобто чим південніше ареал проживання популяції, тим частіше зустрічається алельний варіант C. Таким чином, пояснюється відсутність у кухні південних народів страв зі свіжого молока [31]. При виявленні у пацієнта перелічених вище поліморфізмів йому слід приділяти серйозну увагу дієті, балансу вітаміну D і кальцію, оздоровчим програмам із застосуванням раціональних режимів природної та апаратної інсоляції.

На теперішній час для науково обґрунтованого відбору спортсменів активно вивчають особливості роботи генів, що беруть участь у руховій функції. Серед кандидатів на роль генетичних маркерів розглядають і гени, які визначають функції серцево-судинної системи: ген ангіотензиногену (AGT) [1], ген ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE) [2, 3, 41], ген рецептора I типу ангіотензину II (AGTR1) [1], ген β_2 -рецептора брадикиніну (β_2 BKR) [7, 48], ген NO-синтази (NOS) [1, 8, 44].

Не тільки в професійній спортивній медицині, але і в елітних фітнес-клубах США та Японії виконують генетичне тестування для прийняття правильного рішення щодо тренувань і фізичних навантажень.

Останнім часом у зв'язку з відкриттям ряду генетично обумовлених дефектів системи згортання крові, що призводять до тромбозу (поліморфізм фактора V (Ляйден), протромбіну і т. ін.), стало можливим пояснення випадків тромботичних ускладнень.

Особливість поліморфних варіантів даних генів полягає в тому, що вони можуть тривалий час ніяк себе не проявляти. Патологічні симптоми можуть проявитися при додаткових умовах, таких як особливості харчування, вагітність, прийом деяких ліків, спосіб життя та інші. У зв'язку з цим основними проблемами даної галузі сучасної медицини є виявлення генетичних маркерів тромбофілії і опрацювання за допомогою фармакогеномних режимів протитромботичної терапії (дозування антикоагулянтів і тривалості їх призначення) [39].

Метаболізм фолієвої кислоти і пов'язані з ним захворювання. Роль генетичної паспортизації в сучасній медичній діагностиці ілюструють дані щодо поліморфізму метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) – ферменту, який відіграє клю-

чову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. MTHFR каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для синтезу метіоніну з гомоцистеїну і далі – утворення S-аденозилметіоніну – головного учасника метилування ДНК. Дефіцит MTHFR чинить не тільки тератогенний (ушкоджуючий плід), але і мутагенний (пошкоджуючий ДНК) вплив.

На сьогоднішній день відомо близько двох десятків мутацій даного гена, які пошкоджують функцію ферменту. Найбільш вивченою мутацією є варіант, в якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений на тимідин (T). Наявність гомозиготи 677T / T виявлено у 10-16% європейців, носіями гетерозиготного варіанту (677C / T) цього гена є 56% обстежених осіб. Поліморфізм 677T гена MTHFR пов'язаний принаймні з чотирма групами багатофакторних захворювань: серцево-судинними хворобами, дефектами розвитку плода, колоректальною аденомою і раком молочної залози та яєчника.

Гіпергомоцистеїнемія (ГГ). Амінокислота гомоцистеїн є проміжним продуктом процесу синтезу метіоніну. Однією з причин надмірного накопичення гомоцистеїну в плазмі крові (гіпергомоцистеїнемія) є порушення роботи ферменту MTHFR. Наявність гомозиготної 677T / T призводить до майже 10-разового підвищення ризику ГГ. У пацієнтів з ГГ виявлено зниження рівня фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂, такі люди частіше курили та вживали більше кави, ніж здорові.

Корекцію ГГ можна провести додатковим введенням в раціон кофакторів, необхідних для метаболізму гомоцистеїну – фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂, B₁ і B₆ (особливості терапії ГГ вітамінами див. [12, 17]). У носіїв T / T-генотипу MTHFR при оп-

тимальному споживанні фолатів рівень гомоцистеїну помірно підвищений. Відомо, що при важкій формі гіпергомоцистеїнемії денне споживання комбінації з 2,5 мг фолієвої кислоти, 25 мг вітаміну B₆ і 250 мкг вітаміну B₁₂ знижує прогресування атеросклерозу (вимірювався об'єм бляшки в сонній артерії), проте ще не доведено, що гомоцистеїн-знижуюча терапія попереджає судинні ускладнення в осіб з помірною ГГ. Максимальний захист для таких людей – перехід на фолієву зеленолистову дієту впродовж всього життя, яка передбачає підвищене (не менше 500 г на добу) споживання свіжої зелені і темно-зелених яблук, зеленої капусти, шпинату, селери, а також вишні, авокадо та свіжих сирів. Необхідно виключити споживання розчинної кави, яка містить синтетичну присадку, яка уповільнює зниження рівня гомоцистеїну, та сиру, що містить надмірну кількість метіоніну.

Вади розвитку плода. Підвищення частоти зустрічаємості алеля 677Т відзначено не тільки при пізньому токсикозі (гестозі), але і при інших ускладненнях вагітності (відшарування плаценти, затримки росту плода, дефектів нервової трубки, пренатальної смерті плода). Поєднання мутації 677Т з іншими факторами ризику призводить до підвищення ймовірності раннього викидня [21].

Серцево-судинні захворювання. При дослідженні зв'язку між мутацією 677Т і серцево-судинними захворюваннями виявлено, що гомозиготний генотип 677Т / Т зустрічається набагато частіше в групі пацієнтів, ніж у здорових донорів. У молодих пацієнтів з ішемією алельний варіант Т зустрічається в 1,2 рази частіше [20]. Статистичний мета-аналіз 40 незалежних досліджень пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що узагальнює дані про 11162 пацієнтів і 12758 здорових донорів, по-

казав збільшення ризику розвитку ІХС в 1,16 рази при наявності гомозиготи Т / Т [22]. Невисокий ступінь ризику пов'язаний з гетерогенністю аналізованих вибірок населення. При дослідженні гомогенних вибірок населення (індивідуальні дослідження, а не мета-аналіз) оцінки ступеня ризику значно вище. Так, різниця в частоті зустрічаємості гомозигот Т / Т у пацієнтів і у здорових донорів відповідала 3-и разовому підвищенню ризику кардіо-васкулярних захворювань у молодому віці.

Розвиток передракових і ракових станів колоректальної ділянки. Виявлено певний взаємозв'язок між поліморфізмом гена MTHFR і розвитком передракових і ракових станів колоректальної ділянки. Проведено дослідження значної групи хворих з поліпозом товстого кишечника. Визначали рівні фолату в еритроцитах і наявність поліморфізму С677Т гена MTHFR. Отримані результати виявили зв'язок між зниженим вмістом фолату і ризиком аденоматозу. Багатофакторний аналіз показав, що куріння, фолатний статус і генотип MTHFR є суттєвими компонентами високого ризику аденоматозу. Цей ризик виявився вельми великим серед осіб з низьким рівнем фолату, які є носіями алеля 677Т в гомо- або гетерозиготній формі. Отримані дані вказують на взаємний вплив харчування та генних факторів при розвитку передракових станів.

Подібні припущення висунуті вченими, які обстежили велику кількість хворих на рак товстого кишечника і виявили сильний зв'язок між ризиком розвитку ракового захворювання, віком хворих, віковим дефіцитом фолату і Т / Т генотипом гена MTHFR. Дослідження 379 пацієнтів з колоректальною аденомою і 726 здорових донорів показало, що у чоловіків-носіїв Т / Т генотипу, що вживають

багато алкоголю, ризик захворювання на аденому підвищується в 3,5 рази [42]. Проте деякі дослідники вважають, що без вживання алкоголю, як одного з факторів ризику, мутація 677Т у разі колоректального раку є захисним фактором. Так, дослідження пацієнтів з проксимальним колоректальним раком показало, що наявність у пацієнтів гомозиготних носіїв алеля Т призводить до 2,8-кратного зниження ризику його розвитку [42].

Ризик розвитку патології при хіміотерапії раку. Поліморфізм 677Т впливає на ефективність хіміотерапії раку. Практично всі препарати цитостатичної дії, що застосовуються в протипухлинній терапії, є тератогенними, зокрема, метотрексат – антиметаболіт, дія якого пов'язана з інгібуванням активності ферменту MTHFR. Дослідження невеликих вибірок (до 50 пацієнток) хворих на рак грудей показало, що при наявності гомозиготи Т / Т ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні метотрексату збільшується в десятки разів [43]. Слід зазначити, що і без даної мутації у жінки, що одержувала метотрексат до вагітності, підвищений ризик народження дитини з хромосомною патологією. Після лікування цитостатиками, особливо при наявності несприятливого генетичного фону, обов'язково рекомендується проведення ультразвукового сканування на різних термінах вагітності для виключення у плода анатомічних вад.

Онкогінекологічні захворювання. Існують малочисельні дослідження генотипів гена MTHFR при онкогінекологічних захворюваннях. Вивчався поліморфізм С677Т гена MTHFR у великій групі єврейських жінок, хворих на рак молочної залози і яєчника, включаючи і спадкові форми, пов'язані з мутаціями генів BRCA («гени раку молочної залози»). При такому несприят-

ливому генетичному фоні наявність у хворих T / T генотипу виявилась істотним чинником обтяження захворювання. Частота T / T генотипу була в 2 рази вище (33% проти 17%, $P = 0,0026$) серед жінок із двостороннім раком молочної залози і раком яєчника в порівнянні з основною групою хворих. Жінки з гетерозиготним генотипом C / T мали подвійний онкологічний ризик, а у хворих, гомозиготних за T / T генотипом, ризик був підвищений втричі у порівнянні з контрольною групою. Крім того, знижене споживання фолатів у дієті підвищувало генетичний ризик до п'ятиразового значення в порівнянні з контролем. Автори також підтвердили той факт, що зараження вірусом папіломи (HPV) є найважливішим фактором ризику розвитку цервікальної дисплазії. При цьому було відзначено особливе значення поєднання HPV-інфекції з T / T генотипом MTHFR [14]. Жінки, гомозиготні за 677T / T генотипом, повинні отримувати вакцину від папіломовірусної інфекції в першу чергу.

Слід зазначити, що збільшення ризику розвитку різних захворювань також залежить від тютюнопаління, особливо при наявності несприятливих поліморфізмів.

Ангіотензин-конвертуючий фермент (ACE) відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і підтримці балансу електролітів, а також впливає на фібриноліз, активацію та агрегацію тромбоцитів. Активність ферменту в крові пов'язана з наявністю варіанту D-делетції, тобто відсутності Alu-последовності всередині інтрону гена ACE. Наявність варіанту D є фактором ризику розвитку серцево-судинних патологій. Дослідження 178 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і 136 здорових донорів показало, що за наявності D / D-генотипу куріння підвищує ризик розвитку за-

хворювання в 2 рази. Генотип D / D є також фактором ризику гострого інфаркту міокарда у пацієнтів молодше 50 років [41].

Синтетаза окису азоту (NOS) – фермент синтезу окису азоту, що бере участь у вазодилатації (розслабленні васкулярної мускулатури). Окис азоту впливає також на ангиогенез і згортання крові. Дослідження серед 248 молодих пацієнтів (20-28 років) показало, що куріння значно знижує артеріальну вазодилатацію у хворих з поліморфізмом 298D (E298D G-> T) [27].

Аполіпопротеїн C3 (ApoC3) становить, принаймні, 50% білкової фракції ліпопротеїнів низької щільності. Аполіпопротеїн C3 інгібує ліпопротеїнову ліпазу (LPL) і триацилгліцеридліпазу (LIPC) печінки і таким чином регулює розпад тригліцеридів. Мутація-455C (-455 T-> C) гена ApoC3 призводить до збільшення вмісту тригліцеридів через підвищення експресії гена. При генотипі-455C куріння значно впливає на підвищення рівнів тригліцеридів у пацієнтів обох статей [47].

Протромбін (коагуляційний фактор II, або F2) – один із головних компонентів системи згортання крові. В ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. Дана реакція є першою стадією утворення кров'яних згустків. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 20210. Через збільшення експресії мутантного гена рівень протромбіну може бути в 1,5-2 рази вище, ніж у нормі. При виникненні тромбозів мутація 20210A часто зустрічається в поєднанні з мутацією Ляйден. Мутація спадкується за аутомомно-домінантним типом. Це означає, що тромбофілія можлива навіть у гетерозиготного (G / A) носія зміненого гена. Генетичний аналіз групи пацієнток з першим інфарктом міокарда у віці від 18 до 44 років показав, що ва-

ріант 20210A зустрічається у чотири рази частіше в порівнянні з групою здорових людей, що відповідає збільшенню ризику інфаркту в 4 рази. Ймовірність інфаркту особливо велика при наявності інших факторів ризику серцево-судинних захворювань. Наприклад, куріння при наявності генотипу 20210A підвищує ризик інфаркту міокарда більш ніж у 40 разів [37].

Цитохроми P₄₅₀ – один із основних ферментів системи детоксикації організму від ксенобіотиків. Цитохром 2E1 (ген CYP2E1) бере участь у метаболізмі ацетону, бензолу, бензопірену, тетрахлористого вуглецю та інших сполук. В результаті утворюються перекис водню і вільнорадикальні пероксид і гідроксил, що викликає пошкодження органів і, перш за все, печінки. Зміна кількості або активності ферменту призводить до зміни ризику пошкодження організму. Фермент бере участь також у виведенні з організму N-нітрозамінів тютюнового диму – канцерогенів, які також викликають рак грудей. У США проводилося дослідження пацієнток до і після менопаузи. Було виявлено, що наявність поліморфізму DraI-C гена CYP2E1 у пацієнток, які палили, до менопаузи, є чинником ризику захворювання на рак грудей. Навіть при незначному курінні (одна сигарета на тиждень) протягом більше одного року наявність у пацієнток гетерозиготного генотипу DraI-T / C призводить до збільшення ризику захворювання на рак грудей більш ніж у 7 разів [40].

Цитохром 2D6 (ген CYP2D6) бере участь у метаболізмі приблизно 20% лікарських препаратів, у тому числі адреноблокаторів (метопрололу, пропранололу і тимололу). Фермент також переробляє канцерогени тютюнових продуктів. Дослідження пацієнтів з раком легенів показало, що наявність несприятливих генетичних варіантів

CYP2D6 (зокрема, *2 і *4) збільшує ризик розвитку раку легенів у 2,5 рази навіть при помірному (менше 30 пачок на рік) курінні. Зокрема, результати дослідження 249 пацієнтів з раком легенів і 265 здорових донорів свідчать про те, що навіть помірне куріння при генотипі CYP2D6*2 майже в 4 рази підвищує ризик дрібноклітинної карциноми легенів. І хоча куріння не є загальновизнаним фактором ризику раку простати, обстеження групи з 850 пацієнтів виявило, що за наявності варіанту CYP2D6*4 ризик розвитку раку простати збільшується у курців у три рази [46].

Цитохром 1A1 (ген CYP1A1) переводить поліциклічні ароматичні вуглеводні в канцерогенні напівпродукти. Варіант G поліморфізму I462V (A1506G) призводить до підвищення активності CYP1A1 і є онкологічним маркером. Мета-аналіз 11 досліджень, що включали понад 4500 осіб, підтверджує зв'язок варіанту 462V і розвиток раку легенів. Наявність гомозиготи V / V призводить до підвищення ризику раку легенів у 1,5 рази. Це значний ризик, враховуючи те, що проаналізовані дані захворюваності серед різних популяцій. При даній мутації куріння призводить також і до підвищення ризику плоскоклітинної (сквамозно-клітинної) карциноми шкіри [24].

Ферменти з групи глутатіон S-трансфераз присутні в еритро-

цитах і відіграють важливу роль у детоксикації ксенобіотиків, приєднуючи глутатіон до субстратів.

θ1-Глутатіон S-трансфераза (ген GSTM1) бере участь у метаболізмі електрофільних органічних речовин. Делеція гена GSTM1 (GSTM1 null) призводить до повної втрати функції ферменту. Куріння за наявності такої мутації спричиняє 2,4-кратне підвищення ризику розвитку раку сечового міхура. Крім того, аналіз генотипів пацієнтів з ішемічною хворобою серця (діагноз підтверджений ангиографією артерій) і групи здорових донорів показав, що курці з делецією GSTM1 хворіють на ІХС в 2,2 рази частіше некурців [29].

Варіант G поліморфізму I105V (A> G) і варіант T поліморфізму A114V (C-> T) π1-глутатіон S-трансферази (ген GSTP1) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку різних форм раку. Дослідження 1042 пацієнтів з раком легенів і 1161 здорових донорів показало, що при викурюванні 25-30 пачок на рік ризик розвитку раку легенів при наявності гомозиготного варіанту 105V / V збільшується в 13 разів [30]. Куріння збільшує також ризик розвитку раку ротової порожнини в 3,4 рази при наявності гомозиготних генотипів 105V / V або 114V / V.

θ1-Глутатіон S-трансфераза (ген GSTT1) бере участь у детоксикації хлорметанів та інших промислових канцерогенів. Де-

леція гена, можливо, є захисним фактором у некурців. Дослідження пацієнтів з раком легенів показало, що у некурців наявність делеції гена GSTT1 призводить до п'ятикратного зниження ризику розвитку захворювання. У тих, хто палить, делеція призводить до двократного збільшення ризику раку легенів. У випадках інтенсивного куріння (більше 23 пачок на рік) у пацієнтів з делецією гена GSTT1 ризик розвитку онкологічних захворювань підвищується в 9,3 рази. Дослідження 309 пацієнтів з раком підшлункової залози і 964 здорових донорів показало, що куріння, за наявності делеції гена GSTT1, спричиняє п'ятиразове підвищення ризику захворювання у жінок і триразове – у чоловіків [9]. Очевидно, що при генотипуванні даних поліморфізмів лікарі повинні докласти максимальних зусиль для того, щоб переконати пацієнта відмовитися від тютюнопаління.

ВИСНОВОК

Поліморфізм генів має велике значення в становленні і прогресуванні багатьох захворювань, а також в ефективності та безпеці застосування лікарських засобів.

Знання генетичних особливостей розвитку захворювань допоможе в майбутньому індивідуалізувати лікувальну терапію хворих і оптимізувати рекомендації щодо модифікації способу життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глотов О., Глотов А., Иващенко Т. Генетическая предрасположенность к физической работоспособности у гребцов // Тез. докл. Всеросс. науч. конф. «Современные проблемы физической культуры и спорта». – С.Пб., 2003. – С. 275-277.
2. Назаров И.Б., Казаков В.И., Гижя И.В. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках // Тез. докл. II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров // С.Пб. – 2000. – №2. – С. 299-300.
3. Rogozkin V.A., Nazarov I.B., Kazakov V.I. // Теор. и практ. физ. культ. – 2000. – №12. – С. 34-36.
4. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. // Кардиол. – 2005. – №4. – С. 61-63.
5. Becker M.L., Visser L.E., Trienekens P.H. et al. // Clin. Pharmacol. & Ther. – 2007. – Jun 27 (published online).
6. Brookes A.J. // Review Gene. – 1999. – Vol. 234 (2). – P. 177-186.
7. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1155-1156.

8. Colombo M., Paradossi U., Andreassi M. et al. // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49. – P. 389-395.
9. Duell E.J., Holly E.A., Bracci P.M. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 297-306.
10. El-Zein R., Zwischenberger J.B., Wood T.G. // *Mutat. Res.* – 1997. – Vol. 381 (2). – P. 189-200.
11. Enattah N.S., Sulkava R., Halonen P. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53 (1). – P. 79-82.
12. Flicker L., Vasikaran S.D., Thomas J. et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37 (2). – P. 547-549.
13. Garner P., Munoz F., Borel O. et al. // *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.* – 2005. – Vol. 90. – P. 4829-4835.
14. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D. et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 36 (18). – P. 2313-2316.
15. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2003. – Vol. 12 (10). – P. 970-979.
16. Haff L.A., Smirnov I.P. // *Genome Res.* – 1997. – Vol. 7. – P. 378-388.
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. // *Review Lancet*. – 1999. – Vol. 354 (9176). – P. 407-413.
18. Hou S.M., Felt S., Nyberg F. // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2001. – Vol. 38 (1). – P. 83-86.
19. Ioannidis J.P., Ralston S.H. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 292 (17). – P. 2105-2114.
20. Kim R.J., Becker R.C. // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146 (6). – P. 948-957.
21. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et al. // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328 (7455). – P. 1535-1536.
22. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288 (16). – P. 2023-2031.
23. Klotz U. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 271-279.
24. Le Marchand L., Guo C., Benhamou S. et al. // *Cancer Causes Control*. – 2003. – Vol. 14 (4). – P. 339-346.
25. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. // *Review. Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12 (3). – P. 251-263.
26. Lee C.R., Pieper J.A., Frye R.F. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43 (1). – P. 84-91.
27. Leeson C.P., Hingorani A.D., Mullen M.J. et al. // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90 (11). – P. 1153-1158.
28. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E. et al. // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 57. – P. 247-252.
29. Masetti S., Botto N., Manfredi S. et al. // *J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 81 (8). – P. 488-494.
30. Miller D.P., Neuberg D., de Vivo I. et al. // *Epidemiol.* – 2003. – Vol. 14 (5). – P. 545-551.
31. Obermayer-Pietsch B. // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2006. – Vol. 156 (5-6). – P. 162-167.
32. Obermayer-Pietsch B.M., Bonelli C.M., Walter D.E. et al. // *Calcif. Tiss. Int.* – 2004. – Vol. 74. – P. 128.
33. Park J.Y., Schantz S.P., Stern J.C. et al. // *Pharmacogenetics*. – 1999. – Vol. 9 (4). – P. 497-504.
34. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 133 (2). – P. 465-471.
35. Pusch W., Wurmbach J.H., Thiele H., Kostrzewa M. // *Pharmacogenomics*. – 2002. – Vol. 3 (4). – P. 537-548.
36. Ralston S., Uitterlinden A.G., Brandi M.L. et al. // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3 (4). – P. 515-526.
37. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 90 (5). – P. 1747-1750.
38. Ross P., Hall L., Smirnov I., Haff L. // *Nature Biotechnol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1347-1351.
39. Schwartz E., Demidova D., Sirotkina O. et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2003. – Vol. 79 (3). – P. 229-230.
40. Shields P.G., Ambrosone C.B., Graham S. et al. // *Mol. Carcinog.* – 1996. – Vol. 17 (3). – P. 144-150.
41. Sobstyl J., Dzida G., Puźniak A. et al. // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska [Med]*. – 2002. – Vol. 57 (2). – P. 21-28.
42. Toffoli G., Gafa R., Russo A. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9 (2). – P. 743-748.
43. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 103 (3). – P. 294-299.
44. Tsujita Y., Baba S., Yamauchi R. et al. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1941-1948.
45. Uitterlinden A.G., Ralston S.H. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 255-264.
46. Wadelius M., Autrup J.L., Stubbins M.J. et al. // *Pharmacogenetics*. – 1999. – Vol. 9 (3). – P. 333-340.
47. Waterworth D.M., Talmud P.J., Luan J. et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – Vol. 1637 (3). – P. 200-206.
48. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T.E. et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 938-942.
49. Woods D., Pollard A., Collier D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166 (3). – P. 362-366.