

Л.И. Колесникова, Т.А. Байрова, О.А. Первушина

ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе значительного числа заболеваний. Важными компонентами защиты клеток от окислительного стресса являются антиоксидантные ферменты, активность которых генетически детерминирована, благодаря наличию в структуре генов полиморфных аллелей. Антиоксидантные ферменты характеризуются популяционными и межиндивидуальными различиями в ферментативной активности. Изучение генетической изменчивости народонаселения мира и истории формирования его генофонда является одним из перспективных направлений современной популяционной генетики. Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы организма в последнее время стала наиболее привлекательным объектом в изучении патогенеза многих заболеваний. В связи с вовлеченностью ферментов АОС в патогенез социально-значимых заболеваний представляется важным осуществление комплексного молекулярно-генетического изучения вклада полиморфизмов генов в формирование предрасположенности к болезням человека. Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. активных форм кислорода. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, компенсаторным механизмом которой является антиоксидантная система. Главным компонентом этой системы, является сеть ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и параоксоназа (PON). При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована для оптимизации баланса окислительных процессов и активности систем антиокислительной защиты. Цель обзора – обобщить и обсудить современные данные о генетических полиморфизмах антиоксидантных ферментов в отношении некоторых патологий, в развитии которых играет роль окислительный стресс.

Ключевые слова: антиоксидантная система, генетический полиморфизм, супероксиддисмутаза, каталаза, параоксоназа

ETHNO-GENETIC MARKERS OF ANTIOXIDANT SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

L.I. Kolesnikova, T.A. Bairova, O.A. Pervushina

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis a most of diseases. Important components of protecting cells from oxidative stress are antioxidant enzymes, whose activity is genetically determined, due to the presence in the structure of the alleles of genes. Antioxidant enzymes are characterized by population and individual differences in enzyme activity. The study of genetic variation in the population of the world and the history of the formation of its gene pool is one of the promising areas of modern population genetics. Genetic variability of antioxidant enzymes in the body has recently become the most attractive destination in the pathogenesis of many diseases. Due to the involvement of enzymes in the pathogenesis of antioxidant enzymes social diseases is an important implementation. Comprehensive study of the genetic polymorphisms of genes contributes to the formation of human disease susceptibility. The antioxidant system is of the person a system that blocks the formation of free radicals, highly active oxygen. Under normal physiological conditions, a small amount of oxygen is constantly converted to superoxide anions, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals. Excessive production of these radicals is a factor of injury; compensatory mechanism is the antioxidant system. The main component of this system is a network of antioxidant enzymes (AOP): superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT) and paraoxonase (PON). In this case, the activity of enzymes evolutionarily and genetically programmed to optimize the balance of oxidative processes and the activity of antioxidant defense systems. The purpose of the review is to summarize and discuss the current data on genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in certain pathologies, the development of which plays the role of oxidative stress.

Key words: polymorphism, antioksidanteoy system, superoxide dismutase, paraoxonase, catalase

Одним из структурных компонентов клетки являются липиды, которые очень легко поддаются окислению активными формами кислорода (АФК). АФК необходимы для энергетического обеспечения, а также для борьбы с инфекционными агентами, детоксикации ксенобиотиков, регуляции структурных процессов (пролиферации, дифференцировки и апоптоза). Вместе с тем высокая реакционная способность кислорода, особенно его активных форм, участвующих в разнообразных патологических процессах (воспаление, лихорадка, гиперемия, ишемия и другие нарушениях работы организма), определяет

целесообразность включения многоуровневой системы антиоксидантной защиты.

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. активных форм кислорода [6]. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, компенсаторным механизмом которой является антиоксидантная система. Главным компо-

нением этой системы, является сеть ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и параоксоназа (PON) [4, 5, 6]. При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована для оптимизации баланса окислительных процессов и активности систем антиокислительной защиты.

Среди ферментов АОС, в первую очередь, следует выделить супероксиддисмутазу (SOD) – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль супероксиддисмутаза заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород. У млекопитающих известно три типа супероксиддисмутаза: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [24].

SOD1 – локализуется в ядре, цитоплазме и митохондриях. Гомодимер состоит из двух субъединиц, каждая из которых содержит один Cu-связывающий, один Zn-связывающий домены и дисульфидный мостик. Ген SOD1 локализован на 21 хромосоме (21q22.11). Известно более 150 мутаций гена SOD1. Это преимущественно точечные мутации, характеризующиеся заменой одной аминокислоты из 153 аминокислотных белковых остатков [3].

В настоящее время известно 113 мутаций гена SOD1 у больных с БАС, которые в основном затрагивают экзоны и редко некодирующие области гена [19]. Кондратьевой Е.А. (2000) описаны как семейные формы бокового амиотрофического склероза, так и спорадические формы БАС, ассоциированные с мутацией гена SOD1 [7]. При этом у 12,5 % обследованных пациентов со спорадической формой БАС выявлена мутация Asp90Ala (D90A) гена SOD1 [42].

Многочисленные исследования посвящены ассоциации полиморфизмов гена SOD1 с онкопатологией. В частности Cebrian (2006), Oestergaard (2006), D. Kang (2007), Udler (2007), показана взаимосвязь SOD1 с риском возникновения рака груди и простаты [14, 23, 32, 44]. Результаты исследований взаимодействия полиморфизма A251G гена SOD1 с риском возникновения рака желудка противоречивы в разных популяциях мира. Так у населения Китая обнаружена связь полиморфизма A251G гена SOD1 с риском развития рака желудка (отношение шансов (ОШ) = 3.01, доверительный интервал – 95 %) [45]. В то время как в корейской популяции таких ассоциаций не выявлено [21].

Марганец-зависимая супероксиддисмутаза (Mn-SOD; SOD2) располагается в митохондриях. Ген локализован на 6 хромосоме (6q25.3). Описано около 60 однонуклеотидных мутаций. Широко изучен в разных популяциях полиморфизм Ala16Val, замена аланина на валин в 16 положении последовательности пептида. Показано, что данный полиморфизм влияет на вторичную структуру сигнального пептида и приводит к дестабилизации его альфа-спи-

рального участка, что влияет на перенос фермента из цитоплазмы в митохондриальный матрикс. В результате данный полиморфизм, по мнению ряда авторов, может приводить к абсолютному или относительному локальному дефициту фермента [16, 43].

Распространенность полиморфизма Ala16Val гена SOD2 широко изучена в разных популяциях мира (табл. 1).

Таблица 1
Распределение аллелей полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в разных популяциях мира

Популяции	N	Ala	Val	Авторы
Саамы	100	0,615	0,385	Sobkowiak A., 2008
Финны	100	0,475	0,525	
Шведы	135	0,407	0,593	
Литовцы	103	0,563	0,437	
Китайцы	38	0,303	0,697	

Сравнительный анализ распространенности аллелей полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в изученных популяциях указывает на дифференциацию частотных характеристик аллеля Ala: наибольшая частота встречаемости данного аллеля в популяции саамов, относящихся к финно-угорской ветви уральской языковой семьи, и наименьшая – у китайцев. Существуют также различия между европейскими популяциями, представляющих три языковые группы балтийская (литовцы), финская (финны) и германская (шведы).

Наибольшее количество исследований посвящено ассоциации данного полиморфизма с онкологической патологией: раком молочной железы [23] и раком яичников [34], раком предстательной железы [23] и раком легких [25]. L. Han (2012), изучив ассоциацию полиморфизма с риском развития злокачественных образований в корейской и китайской популяциях, указывает на триггерную функцию аллеля Val данного полиморфизма в отношении рака желудка и рака кишечника [21].

Н.А. Семенова с соавторами (2009) указывают на превышение частоты встречаемости аллеля Val полиморфизма Ala16Val у больных хронических вирусных гепатитов С (ХВГС) в русской популяции Томской области [10].

Согласно результатам исследования роли полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в реализацию ИБС смешанной выборки республики Татарстан, у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты аллеля Val ($p = 0,008$). При этом расчет показателей относительного риска показывает, что носители аллели Val (ОШ = 1,89, 95 %) в 2 раза больше подвержены риску развития инфаркта миокарда при ИБС, чем носители аллели Ala [8].

Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD; SOD3) представляет собой тетрамономер, содержащий в каждой субъединице по одному атому меди и цинка. В кровеносных сосудах SOD3 связана с по-

верхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом [31].

Ген *SOD3* расположен в локусе 4 хромосомы (4q21), имеет длину 5900 пар нуклеотидов, содержит 3 экзона и 2 интрона. Наиболее изучен полиморфизм *Arg213Gly* гена *SOD3*, замена аргинина на глицин в 213-м положении полипептидной цепи. Этот полиморфизм объясняют не сниженной ферментативной активностью, а ухудшенным связыванием *SOD3* с поверхностью клеток, в том числе эндотелиальных и увеличению супероксиддисмутазы в плазме крови [22].

К. Juul (2004) доказал увеличение в 1,5 раза риска реализации ишемической болезни сердца и ишемических церебро-васкулярных заболеваний у жителей Дании – носителей полиморфизма *Arg213Gly* гена *SOD3* [22]. Аналогичные результаты получены в работе Е.В. Майкоповой с соавторами (2011) в выборке русских города Москвы: среди больных ИБС частота встречаемости аллеля *Gly* достоверно выше, чем в группе контроля [8].

И.А. Строковым с соавторами (2003) показана ассоциация полиморфизма *Arg213Gly* с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. При этом носители аллеля *Gly* и генотипа *Gly/Gly* защищены от воздействия окислительного стресса и раннего развития ДПН при СД 1-го типа [11].

Следующим биохимическим звеном антиоксидентальной системы является разложение с помощью каталазы и ферментов семейства глутатионпероксидаз перекиси водорода до нетоксичных метаболитов и воды.

Каталаза (CAT) – один из основных ферментов разрушения активных форм кислорода. Ген каталазы расположен на 11-й хромосоме (11p13) и состоит из 13 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов этого гена, ассоциированных со снижением каталитической активности фермента. Наиболее изученным является полиморфизм *C262T* в промоторной области гена каталазы. Данная нуклеотидная замена приводит к снижению экспрессии гена каталазы [29]. В таблице 2 представлены результаты популяционных исследований полиморфизма *C262T* гена *CAT* в разных популяциях мира.

Таблица 2
Распределение аллелей полиморфизма *C262T* гена *CAT* в разных популяциях мира

Популяция	N	АЛЛЕЛЬ		Авторы
		C	T	
Корейцы	400	0,966	0,034	Eny K.M., 2005
Китайцы	308	0,951	0,049	Ahn J., 2006
Афро-американцы	109	0,950	0,050	Ahn J., 2006
Американцы	266	0,825	0,175	Ahn J., 2006
Турки	250	0,784	0,216	H Sinan Suzen, 2010
Немцы	117	0,769	0,230	Ahn J., 2006
Поляки	199	0,761	0,239	H Sinan Suzen, 2010

Согласно представленные в таблице 2 данные распространность минорного аллеля *T* полиморфизма *C262T* гена *CAT* в разных популяциях мира вариабельна – от 3,4 % до 23,9 %. При этом наибольшая частота зарегистрирована в европеоидных популяциях (немцы, поляки), минимальная у монголоидов, а у представителей негроидной популяции данный показатель носит срединные показатели.

В исследованиях Е.В. Майкоповой с соавторами полиморфизма *C262T* гена *CAT* наблюдается статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *C/C*, в группе здоровых, который оказывает протективное действие в отношении развития ИБС (ОШ < 1) [8]. Генотип *T/T* является маркером повышенного риска развития ИБС, при этом риск стенокардии у носителей данного генотипа увеличивается в 7 раз. Необходимо также отметить, что генетически детерминированная предрасположенность к гипертонической болезни показана у носителей аллеля *T* в популяциях кавказцев [12, 46].

Не менее интересен и другой полиморфизм *A21T* гена *CAT*. Показана его ассоциация с повышенным риском развития инсульта у мужчин на фоне гипертонической болезни. Стратифицированный анализ с учетом средовых факторов риска показал, что носительство генотипа *A21A* повышает риск развития инсульта у курящих мужчин, а также злоупотребляющих алкоголем. Напротив, вариантные генотипы *A21T* и *T21T* гена *CAT* обладают защитным эффектом в отношении риска развития инсульта у мужчин с высокой или умеренной физической активностью, а также не имевших хронических стрессовых ситуаций [1].

Фермент глутатионпероксидаза способствует вступлению перекисных радикалов в реакцию друг с другом, результатом которой является образование воды и кислорода. Существует восемь изоформ глутатионпероксидаз (GPx1-GPx8), отличающихся по локализации в клетке и по субстратной специфичности. Глутатионпероксидаза 1 (GPx1) является наиболее распространенной формой фермента, находящейся в цитоплазме практически всех тканей млекопитающих [37].

Генетическая изменчивость семейства глутатионпероксидаз лежит в основе межиндивидуальной вариабельности метаболизма высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления. Ген *GPX-1* находится на хромосоме 3 (3p21.3). Наиболее изученным является полиморфизм *Pro198Leu*. Установлено, что у носителей минорного аллеля *198Leu* (наличие лейцина в 198 положении полипептидной цепи) ферментативная активность глутатионпероксидазы на 40 % ниже, чем у носителей аллели дикого типа *198Pro* (пропилен в 198 положении) [20]. Сравнительный анализ распределение аллелей полиморфизма *Pro198Leu* гена *GPx-1* в разных популяциях мира указывает на значимые межпопуляционные различия. Так минорный аллель *Leu* реже встречается у представителей монголоидной расы (японцы) при практически равной частоте в европеоидной и негроидной популяциях таблица 3.

Таблица 3
Распределение аллелей полиморфизма Pro198Leu гена GPx-1 в разных популяциях мира

Популяция	N	АЛЛЕЛЬ		Авторы
		Pro	Leu	
Японцы	209	0,947	0,053	H. Sinan Suzen, 2010
Поляки	90	0,794	0,206	
Шведы	214	0,727	0,273	
Американцы	683	0,698	0,302	
Афро-американцы	119	0,651	0,349	
Финны	313	0,637	0,363	
Турки	250	0,636	0,364	
Немцы	117	0,714	0,286	

N. Masami и соавт. (2011) исследовали полиморфизм Pro198Leu гена GPx-1 при сахарном диабете 2-го типа (СД2) у жителей Японии. Установили что, наличие замены в этом полиморфизме гена GPx-1 может играть роль в определении генетической предрасположенности к коронарному атеросклерозу при сахарном диабете 2-го типа [30].

Имеются противоречивые данные при ассоциации полиморфного варианта Pro198Leu гена GPX 1 с риском развития рака в европеоидных популяциях. Так G. Ravn-Naeg (2006) доказал, что у носителей варианта аллеля Leu198 повышается риск возникновения рака молочной железы в популяции женщин Дании [37]. Вместе с тем A. Sebrian et al. 2006; Udler et al. 2007 не обнаружили связи данного полиморфизмом с риском развития рака молочной железы у женщин Великобритании [14, 44]. Более того, имеются данные о протективной роли аллеля Leu198 полиморфизма Pro198Leu в отношении рака простаты. Так в работе Z. Arsova-Sarafinovska и соавторов (2009) показано, что у жителей Македонии, являющихся гетерозиготными носителями данного полиморфизма риск развития рака простаты достоверно ниже, чем у носителями диаллеля Pro198 [13].

М.А. Солодиловой и соавторами (2006) впервые обнаружили ассоциацию полиморфизма Pro198Leu гена GPX-1 с аллергической бронхиальной астмой (БА). Авторы установили, что частота гетерозигот Pro198Leu выше среди больных аллергической БА мужчин [2].

Параоксоназа – фермент из семейства гидролаз, играющих важную роль в защите организма человека от окислительного стресса. Параоксоназа 1 (PON1) представляет собой гликопротеин, состоящий из 355 аминокислотных остатков. Она обладает широкой субстратной специфичностью, но первичным субстратом для нее в норме являются окисленные липиды [2]. Ген PON1 локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3–q 22.1), он состоит из 27 тысяч пар нуклеотидов и содержит девять экзонов. В настоящее время описано 198 однонуклеотидных замен гена PON1. Наиболее изученными являются два полиморфных участка:

1. Мутация в кодоне 192 приводит к аминокислотной замене глутатиона на аргинин – 192Gln(Q)/

Arg(R) или Q192R, модулируя каталитическую активность параоксоназы;

2. Мутация в кодоне 55 приводит к аминокислотной замене лейцина на метионин – 55Leu(L)/Met(M) или L55M, что обуславливает вариабельность концентрации фермента.

Результаты популяционных исследований полиморфизмов L55M и Q192R гена PON1 представлены в таблице 4. Сравнительный анализ распределения изучаемых полиморфизмов демонстрирует дифференциацию частотных характеристик представленных полиморфизмов в разных расовых группах. Так показано наименьшая распространенность минорного аллеля Met 55 в японской выборке, наибольшая – в негроидной. В европеоидных популяциях этот показатель носит промежуточные значения. В отношении полиморфизма Q192R выявлены несколько иные тенденции: высока распространенность минорного аллеля Arg в японской популяции и популяции неиспаноязычных негроидов. В то время как данный показатель в европеоидных популяциях достоверно ниже и равен аналогичному показателю в выборке негроидов испаноязычных.

Таблица 4
Распределение аллелей полиморфизмов L55M и Q192R гена PON1 в разных популяциях

Популяция	L55M		Q192R		Авторы
	Leu	Met	Gln	Arg	
Хорваты	0,66	0,34	0,77	0,23	Grdic M., 2008
Турки	0,72	0,28	0,69	0,31	
Итальянцы	0,66	0,34	0,65	0,35	
Испанцы	0,63	0,37	0,70	0,30	
Голландцы	0,63	0,37	0,68	0,32	
Финны	0,67	0,33	0,69	0,31	
Японцы	0,94	0,06	0,40	0,60	
Негроиды испаноязычные	0,23	0,77	0,54	0,46	I. Pejcin-Grubiša, 2010
Негроиды неиспаноязычные	0,18	0,82	0,33	0,67	

Установлено, что полиморфизм L55M ассоциирован с уровнем экспрессии гена. Существуют противоречивые данные о роли L55M полиморфизма в развитии ишемической болезни сердца (ИБС). Так, согласно исследованиям M. Roest (2007) в популяции Голландии; S.A. Oliveira (2004) в популяции Бразилии, носители Met-аллеля имеют повышенный риск развития ИБС [33, 39]. Исследования I.M. Rea (2004), N. Martinelli (2005) в популяциях Италии и Ирландии показали, что, наоборот, носители Leu-аллеля, связаны с уменьшением защиты от перекисного окисления и обладают повышенным риском развития ИБС [28, 38].

В работах выполненных на выборках разных этнических группах, показано наличие ассоциаций Gln192Arg полиморфизма PON1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ряде работ аллель Arg192 предрасполагает к развитию сердечно-сосудистой патологии. Так обнаружена ассоциация ишемической болезни сердца с аллелью Arg192 у

немцев, хорватов, жителей Южной Америки, японцев, китайцев, индусов, русских [9, 17, 26, 35, 40]. На ряду с этим аллель *Arg192* также может служить маркером повышенного риска развития ИБС у больных инсулин-независимым сахарным диабетом в популяциях немцев, швейцарцев, японцев [9, 17, 26]. Напротив, по результатам работы Srinivasan et al. (2004) изучавших толщину комплекса интима-медиа сонной артерии у здоровых людей различного пола, в европеоидной и негроидной популяциях, носители аллеля *Arg192* имели меньшие параметры по сравнению с носителями аллели *Gln192*. При этом данная тенденция характерна только для женской выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфные варианты генов АОС, обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию АОС, и детерминируя тем самым риск реализации широкого спектра патологических состояний. Результаты поиска генетических детерминантов АОС, указывая на наличие наследственной предрасположенности к дисбалансу АОС, тем не менее, весьма противоречивы у представителей разных рас и этнических групп при разных патологических состояниях. Анализ литературных данных указывает на наличие этнической дифференциации распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов ферментов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялых Е.К., Солодилова М.А., Бушуева О.Ю. Связь полиморфизма гена каталазы с повышенным риском развития церебрального инсульта у больных гипертонической болезнью // Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 8. – С. 3–7.
2. Иванов В.П., Солодилова М.А., Полоников А.В. Ферменты антиоксидантной системы и мультифакториальные заболевания: роль гена селен-зависимой глутатионпероксидазы в формировании предрасположенности к аллергической форме бронхиальной астмы // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2006. – № 4. – С. 39–45.
3. Исламов Р.Р., Ризванов А.А., Киясов А.П. Боковой амиотрофический склероз: стратегия генно-клеточной терапии // Неврологический вестник. – 2008 – Т. XL, Вып. 4. – С. 91–100.
4. Коваленко Т.Д., Саркисян О.Г. Роль антиоксидантной ферментативной системы в патогенезе миомы матки // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Молодежь и наука: итоги и перспективы». – 2006. – С. 81.
5. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин различных этнических групп // Вестник военной-медицинской академии. – 2012. – № 3. – С. 134–137.
6. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.

7. Кондратьева Е.А., Сломинский П.А., Шадрин М. и др. Спорадический боковой амиотрофический склероз у пациентов с Asp90Ala мутацией медь-цинксодержащей супероксиддисмутазы в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
8. Майкопова Е.В., Алимова Ф.К., Подольская А.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов супероксиддисмутаз с риском развития ишемической болезни сердца // VI Международная научно-практическая конференция «Спецпроект: анализ научных исследований», 30–31 мая 2011 г.
9. Паук В.В., Туктарова И.А., Насибуллин Т.Р. и др. Полиморфизм гена параоксоназы 1 у стариков и долгожителей в этнической группе татар // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 601–607.
10. Семенова Н.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Функциональная значимость полиморфизма генов ApoE и SOD2 в формировании хронической HCV-инфекции // Бюлл. сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 64–69.
11. Строков И.А., Бурса Т.Р., Зотова Е.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена SOD2 и гена SOD3 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 // Генетика и патогенез осложнений. – 2003. – № 2. – С. 3–5.
12. Ahn J., Nowell S., McCann S.E. et al. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, N 6. – P. 1217–1222.
13. Arsova-Sarafinovska Z., Matevska N. et al. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) genetic polymorphism, erythrocyte GPX activity, and prostate cancer risk // Int. Urol. Nephrol. – 2008.
14. Cebrian A., Pharoah P.D., Ahmed S. et al. Tagging single-nucleotide polymorphisms in antioxidant defense enzymes and susceptibility to breast cancer // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66. – P. 1225–1233.
15. Eny K.M., El-Soheily A., Cornelis M.C. Catalase and PPARgamma2 genotype and risk of systemic lupus erythematosus in Koreans // Lupus. – 2005. – Vol. 12, № 5. – P. 351–355.
16. Ergen H., Narter F., Timirci O. et al. Effects of manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism on prostate cancer: a case-control study // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27, N 2. – P. 1227–1230.
17. Gardemann A., Philipp M., Hess K. et al. The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 152. – P. 421–431.
18. Grdic M., Barisic K., Rumora L. et al. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in Croatian population // Croatica Chemica Acta. – 2008. – Vol. 81 (1). – P. 105–111.
19. Green S., Tolwani R., Varma S. et al. Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene // J. Hered. – 2002. – Vol. 93, N 2. – P. 119–124.
20. Hamanishi T., Furuta H., Kato H. et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese

type 2 diabetic patients // *Diabetes*. – 2004. – № 63. – P. 2455–2460.

21. Han L., Lee S., Yoon J. et al. Association of SOD1 and SOD2 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population // *APMIS*. – 2012. – Vol. 10. – P. 463–466.

22. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Marklund S. et al. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study // *Circulation*. Jan. – 2004. – Vol. 109. – P. 59–65.

23. Kang D., Lee K., Park S. et al. Functional variant of manganese superoxide dismutase (SOD2 V16A) polymorphism is associated with prostate cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1581–1586.

24. Levonen A., Vahakangas E., Koponen J. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 16. – P. 2142–2150.

25. Liu G., Zhou W., Wang L.I. et al. MPO and SOD2 polymorphisms, gender, and the risk of non-small cell lung carcinoma // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 214. – P. 69–79.

26. Liu R., Bai H., Deng J. et al. The paraoxonase Gln-Arg192 polymorphism in patients with coronary heart disease in Chinese population // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2001. – N 3. – P. 385–388.

27. Mackness B., Durrington P.N., Mackness M.I. The paraoxonase gene family and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 357–362.

28. Martinelli N., Girelli D., Olivieri O. et al. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease // *Clin. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 20–30.

29. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A. et al. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli // *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 1345–1350.

30. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T. et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography // *Cardiovascular Diabetology*. – 2007. – P. 15–21.

31. Nozik-Grayck E., Suliman H.B., Piantadosi C.A. Extracellular superoxide dismutase // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 37. – P. 2466–2471.

32. Oestergaard M.Z., Tyrer J., Cebrian A. et al. Interactions between genes involved in the antioxidant defence system and breast cancer risk // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 95. – P. 525–531.

33. Oliveira S.A., Mansur A.P., Ribeiro C.C. et al. PON1 M/L55 mutation protects high-risk patients against coronary artery disease // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 73–77.

34. Olson S.H., Carlson M.D., Ostrer H. Genetic variants in SOD2, MPO, and NQO1, and risk of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 615–620.

35. Pati N., Pati U. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects // *Inter. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 165–168.

36. Pejin-Grubiša I., Buzadžić I., Janković-Oreščanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population // *Genetika*. – 2010. – Vol. 42, N 2. – P. 235–247.

37. Ravn-Haren G., Olsen A., Tjønneland A. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study // *Carcinogenesis*. – 2006. – Vol. 27. – P. 820–825.

38. Rea I.M., McKeown P.P., McMaster D. et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39(4). – P. 629–635.

39. Roest M., van Himbergen T.M., Barendrecht A.B. et al. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37 (3). – P. 187–196.

40. Sen-Banerjee S., Siles S., Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene and risk of myocardial infarction // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2120–2126.

41. Sinan H.S., Gucyener E., Sakalli O. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population // *Mol. Biol. Rep.* – 2010. – Vol. 37, N 1. – P. 87–92.

42. Skvortsova V.I., Limborska S.A., Slominsky P.A., et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with the D90A CuZn-superoxide dismutase mutations in Russia // *European Journal of Neurology*. – 2001. – Vol. 8. – P. 167–172.

43. Sobkowiak A., Lianeri M., Wudarski M. et al. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 827–831.

44. Udler M., Maia A.T., Cebrian A. et al. Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3015–3023.

45. Yi J.F., Li Y.M., Liu T. et al. Mn-SOD and CuZn-SOD polymorphisms and interactions with risk factors in gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 4738–4746.

46. Zhou X., Cui J., DeStefano A.L. et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension // *Dis. Markers*. – 2005. – Vol. 21. – P. 3–7.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической генетики ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Первушина Оксана Александровна – аспирант лаборатории социально-значимых инфекций в репродуктологии ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)