

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. Хасанова^{1,2}, А.В. Тутельян³, Д.А. Валишин¹, А.Н. Хасанова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Forecasting Model of Gene Enzyme Polymorphism Detoxification in Patients Suffered from HFRS

G.M. Hasanova^{1,2}, D.A. Valishin¹, A.V. Tutel'jan³, A.N. Hasanova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Bashkir State University, Ufa, Russia

³Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучить полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от формы тяжести ГЛПС.

Материалы и методы: молекулярно-генетическое обследование проведено у 292 больных ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Анализ полиморфных локусов генов CYP1A1 и GSTP1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (город Москва), в автоматическом режиме с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров.

Результаты: гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Ключевые слова: гены ферментов детоксикации, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в нашей стране занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. На территории Республики Башкортостан (РБ) природные очаги ГЛПС являются самыми актив-

Abstract

Aim: to study gene enzyme polymorphism of xenobiotic detoxification in patients suffered from HFRS influenced by disease severity

Proceedings : Molecular genetic checkup has been done in 292 patients suffered from HFRS and 426 seronegative donors. DNA samples isolated from lymphocytes of peripheral gene enzyme were used for molecular genetic checkup. Phenic-chloroform extraction method was applied to isolate DNA. The given DNA was used for polymerase chain reaction of DNA synthesis. Polymorphous CYP1A1 and GSTP1 gene locus analysis was performed on an automatic basis by polymerase chain reaction of DNA synthesis in a thermal cycle «Terzik» produced «DNK—techologiya» (Moscow city) with the use of locus specific and oligonucleotide primers.

Outcomings: Glutathion-S-transferase class π with A313G locus of AG heterozygous genotype is typical for people of Bashkortostan due to underlying risk for HFRS. A combination of genotypes in the form of cytochrome P-450A1 with polymorphous locus A2455G and glutathione-S-transferase class π with A313G locus of AG can be found only in case of severe form of HFRS.

Key words: gene enzyme detoxification, hemorrhagic fe-

ными и крупными в России. По роду занятий среди больных ГЛПС в целом по республике значительно преобладали рабочие промышленных предприятий [1–3]. Техногенное загрязнение окружающей среды вызывает накопление токсичных микроэлементов в организме человека, в то же время

при ГЛПС отмечается увеличение в крови токсичных микроэлементов и накопление эндотоксинов [4, 5]. Известно, что интоксикационный синдром занимает одно из кардинальных мест в патогенезе ГЛПС и носит многофакторный характер. Одним из факторов выраженности интоксикационного синдрома является нарушение в системе ферментов детоксикации. Гены ферментов детоксикации ксенобиотиков контролируют биотрансформацию и выведение из организма эндогенных и экзогенных токсических соединений. Представлялось важным изучить значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации в прогнозировании риска развития тяжелой формы ГЛПС.

Цель исследования – определить прогностическую значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Задачи исследования – изучить полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных ГЛПС в зависимости от формы тяжести ГЛПС.

Материалы и методы

292 больным ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров (контрольная группа) проведён молекулярно-генетический анализ ассоциаций полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) и полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) с развитием ГЛПС и тяжестью течения заболевания.

Диагноз ГЛПС подтверждён методом флюоресцирующих антител (МФА). Критерием диагностики явилось четырёхкратное и более нарастание титра антител во втором образце сыворотки, взятом с интервалом 10 дней. У всех больных получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили определение уровня сывороточного креатинина, мочевины, белка, трансфераз, коагулограммы, исследование мочи по Зимницкому и Нечипоренко, исследование кислотно-щелочного состояния и электролитов крови, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости.

Из 292 больных у 127 была диагностирована тяжёлая форма ГЛПС, у 165 – среднетяжёлая форма. Степень тяжести заболевания оценивалась согласно методическим рекомендациям по клинике и диагностике ГЛПС [6].

Больные с выраженными проявлениями интоксикации в виде токсико-инфекционного шока, тяжёлой степени острой почечной недостаточности (уровень креатинина выше 400 мкмоль/л,

мочевины выше 24 ммоль/л, снижение диуреза до 200 – 300 мл в сутки, вплоть до полной анурии), тяжёлого тромбгеморрагического синдрома (в виде массивных и полостных кровотечений) составили группу с тяжёлым течением заболевания. Среднетяжёлая форма заболевания представлена группой больных с менее выраженными признаками интоксикации, с умеренной степенью ОПН (креатинин от 140 до 400 мкмоль/л, мочевина до 24 ммоль/л, олигурия от 300 до 1000 мл в сутки) и отсутствием тяжёлых проявлений ДВС-синдрома.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [7]. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции на термощипере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва), в автоматическом режиме с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров. После амплификации ПЦР-продукты всех локусов подвергались гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7–8% полиакриламидном неденатурированном геле (ПААГ). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе («Vilber Lourmat», TCP-20M). Размеры аллелей определяли путём одновременного электрофореза с маркером (ДНК фага λ , гидролизированный рестриктазой PstI). Характеристики исследованных локусов и условий их анализа представлены в таблице 1.

Исследование проводилось в научной лаборатории кафедры биологии БГМУ (заведующая кафедрой Т.В. Викторова) и в лаборатории «Ситилаб – Башкортостан», г. Уфа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса с помощью программы RxC-статистика (Rows and Columns) (Roff D., Bentzen P., 1989). Силу ассоциаций маркеров с риском развития и клиническими особенностями ГЛПС оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). OR > 1 рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска»), OR < 1 – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), OR = 1 считали отсутствием ассоциации.

Таблица 1

Характеристика локусов, исследованных методами ПЦР-ПДРФ, и условий их анализа

Локус гена	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Способ анализа и температура отжига, °C	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, пн)	Ссылка
A2455G CYP1A1	5'-GAACTGCCACTTCAGCTGTCT-3' 5'-GAAAGACCTCCAGCGGTCA-3'	ПЦР-ПДРФ (HincII) 55	AA-139 + 48 пн AC-139 + 120 + 48 пн CC-120 + 48 пн	Oyama T. et al., 1995
A313G GSTP1	5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3' 5'-TGAGGGGCACAAGAAGCCCCCT-3'	ПЦР-ПДРФ (BsoMAI) 54	AA-176 пн AG-176 + 91 + 85 пн GG-91 + 85 пн	Harries L. et al., 1997

Результаты и обсуждение

Группа генов детоксикации фазы I представлена генами суперсемейства цитохрома P-450, а также нецитохромных окислителей. Один из наиболее известных представителей семейства цитохромов P-450 — цитохром P-450 1A1 (арил-гидрокарбонкарбоксилаза), кодируется геном CYP1A1.

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе представлен в таблице 2.

Статистический анализ не выявил достоверных различий по распределению частот генотипов гена CYP1A1 между больными ГЛПС и в контрольной группе.

Данные по изучению полиморфизма гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, гетерозиготный генотип 1A2C достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=11,1$; $P=0,001$; $OR=4,47$; $95\%CI=1,84\div10,86$).

На следующем этапе мы изучили полиморфизм генов детоксикации фазы II у больных ГЛПС. Данные, полученные при изучении генотипов гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе, представлены в таблице 4.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена GSTP1 выявил статистически значимые различия между общей выборкой больных и контрольной группой. Несмотря на то, что в обеих группах чаще встречается генотип AA, доля лиц с данным генотипом в контроле оказалась значительно выше — 58,5%, чем среди больных (45,7%). Как следует из представленных в таблице 4 ре-

Таблица 2

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	264	90,4	382	91,39	0,098	0,754	0,89	0,53÷1,49
1A2C	28	9,6	34	8,13	0,292	0,589	1,2	0,71÷2,02
2C2C			2	0,48	0,215	0,643	0,28	0,01÷5,92

Таблица 3

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжёлая форма		ГЛПС среднетяжёлая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	106	83,5	158	95,8	11,131	0,001	0,22	0,09÷0,54
1A2C	21	16,5	7	4,2	11,1	0,001	4,47	1,84÷10,86

Таблица 4

Распределение частот генотипов полиморфизма гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	133	45,7	247	58,5	11,7	0,001	0,59	0,44÷0,8
AG	150	51,4	166	39,3	10,1	0,001	1,6	1,2÷2,2
GG	9	3	9	2,13	0,63	0,4	1,5	0,57÷3,72

зультатов, гетерозиготный генотип AG в 1,3 раза чаще встречался у больных (51,4%) по сравнению с контрольной группой (39,2%). Статистический анализ подтверждает наличие достоверных различий по частоте гетерозиготного генотипа между группами и позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов OR = 1,6 (CI = 1,0 – 2,58).

Статистический анализ не выявил достоверных различий по частоте встречаемости гомозиготного по мутации генотипа GG у больных ГЛПС и в контрольной группе. Это можно объяснить редкой частотой указанного маркера, который встречается лишь на 3 хромосомах из 584 хромосом больных ГЛПС и в 9 случаях из 844 проанализированных хромосом контрольной группы.

Данные по полиморфизму гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 5.

Гетерозиготный генотип AG достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2 = 4,697$; $P = 0,03$; OR = 1,72; 95%CI = 1,08÷2,74).

Нами исследована значимость комбинаций генотипов по локусам CYP1A1 и GSTP1 в клинической характеристике больных ГЛПС (табл. 6).

Как видно из приведенных данных, комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжёлой форме заболевания ГЛПС и достоверно ассоциировалась с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2 = 13,274$; $P = 0,0001$; OR = 79,29; 95%CI = 4,36÷1442,6).

Генотипирование больных ГЛПС позволит оценить индивидуальную предрасположенность к тяжёлому течению болезни. На сегодняшний день существует способ определения повышенного рис-

ка тяжелого течения ГЛПС на основе анализа полиморфизма генов таких цитокинов, как фактора некроза опухоли и интерлейкина 1 β [8]. Однако при ГЛПС происходят не только сдвиги в иммунной системе, но и накопление эндотоксинов и нарушение выведения экзотоксинов. Выраженность симптомов интоксикации является одним из критериев тяжелого течения ГЛПС. Известно, что биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ является трехступенчатым процессом, который включает в себя их активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение из организма (фаза 3).

В первой фазе детоксикации происходит активация ксенобиотиков с образованием активных промежуточных электрофильных метаболитов. Эта фаза катализируется, главным образом, многочисленным семейством ферментов – цитохромов P-450, которые локализованы в основном в мембранах эндоплазматического ретикула и относятся к микросомальной или монооксигеназной системе метаболизма. Цитохромы P-450 – это гемопротеиды, связывающиеся с мембраной белков, с молекулярным весом 5000 кД [9]. В настоящее время описано 36 семейств генов P-450. У человека суперсемейство цитохрома P-450 (CYP) представлено 57 функционально активными генами и 58 псевдогенами, локализованными на различных хромосомах.

Основная функция цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) заключается в образовании в молекуле ксенобиотика гидрофильной группы. В результате продукты становятся более полярными, благодаря чему происходит детоксикация тысячи веществ [10]. Повышение ферментативной активности цитохрома P-450 1A1 может приводить к накоплению в клетке промежуточных высокотоксичных мета-

Таблица 5

Полиморфизм гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС среднетяжелая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	56	44,1	83	50,3	0,875	0,35	0,78	0,49÷1,24
AG	71	55,9	70	42,4	4,697	0,03	1,72	1,08÷2,74
GG			12	7,3	7,875	0,005	0,05	0,0÷0,81

Таблица 6

Комбинации генотипов 1A2C гена CYP1A1 и генотипов AA и AG гена GSTP1, у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС среднетяжелая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A2C/AA	3	83,5	7	100	13,274	0,0001	0,01	0,0÷0,23
1A2C/AG	18	16,5			13,274	0,0001	79,29	4,36÷1442,6

болитов, а также свободных радикалов и активных форм кислорода, которые в совокупности провоцируют развитие оксидативного стресса.

Мы изучали полиморфизм в 7-м экзоне гена CYP1A1 (A4889G). Данный полиморфизм приводит к замене изолейцина на валин в 462 кодоне аминокислотной последовательности белка, затрагивающей каталитический центр фермента (Hayashi S. et al., 1991). В результате такой замены продуцируется фермент, активность и индукцибельность которого почти в 2 раза выше, чем у фермента без замены (Cosmo G. et al., 1993). Это приводит к увеличению концентрации промежуточных токсических метаболитов фазы I, более выраженным симптомам интоксикации, и, как показали наши исследования, полиморфизм A2455G является одним из предрасполагающих фактор тяжелого течения ГЛПС.

Во время второй фазы детоксикации промежуточные активированные ксенобиотики преобразуются в водорастворимые нетоксичные компоненты, которые выводятся из организма через кожу, почки, кишечник. В этой фазе принимают участие глутатион-S-трансферазы, глюкуронил-трансферазы, сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы и другие, среди которых имеются и мутантные формы.

Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами C, N, S, O широкого спектра соединений. Глутатион-S-трансферазы присутствуют в самых разных тканях. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, лёгких, мозге, почках, кишечнике [11]. Суперсемейство глутатионтрансфераз состоит из пяти классов: альфа (α), мю (μ), пи (π), тета (θ) и зет (ζ). Глутатион-опосредованная детоксикация играет важную роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК. Кроме того, глутатионтрансферазам принадлежит роль внутриклеточных переносчиков билирубина, а также биосинтеза некоторых физиологически активных веществ — простагландинов [12].

Гены детоксикации фазы II представлены в основном генами, контролирующими синтез, суперсемейство глутатионтрансфераз и ариамин-N-ацетилтрансфераз. Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами C, N, S, O широкого спектра соединений. Ген GSTP1 находится на хромосоме 11 (11.g13). Транзиция аденина на гуанин в 313 положении в 5 экзоне гена приводит к замене изолейцина на валин в 105 положении, которая затрагивает последовательность ДНК, кодирующую сайт связывания фермента с определёнными субстратами. Установлена важная роль ферментов GSTP1 в детоксикации пестицидов, а так же в про-

цессе канцерогенеза [13]. F.D. Gilliland et al., (2004) обнаружили, что фермент гена GSTP1 модифицирует воздействие сжиженного газа и дизельного топлива на человека, поскольку в группе лиц, подвергшихся экспозиции и имеющих гетерозиготный генотип, наблюдается повышение IgE и антигистаминов [14].

Наши исследования показали, что генетическими маркерами повышенного риска развития тяжёлого течения ГЛПС являются генотипы AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1). Данный факт можно объяснить тем, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижается, что сопровождается уменьшением процесса детоксикации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, следовательно, не подвергающиеся метаболическим преобразованиям ксенобиотики и эндотоксины накапливаются в организме, усиливая выраженность синдрома интоксикации при ГЛПС.

Выводы

1. Гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС и с тяжёлым течением заболевания.
2. Гетерозиготный генотип 1A2C полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) достоверно ассоциировался с тяжёлым течением ГЛПС.
3. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Литература

1. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета. — 2007. — Т. 12., № 1. — С. 57-59.
2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета. — 2007. — Т. 12., № 4. — С. 45-47.
3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъёма заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник. — 2015. — № 1 (7). — С. 148-150.
4. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина, Р.З. Альмяшева // Научный альманах. — 2015. — №1 (3). — С. 110–114.
5. Хасанова Г.М. Концентрация тяжёлых металлов в плазме крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в различные периоды болезни / Г.М. Хасанова,

Д.А. Валишин // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2009. - №4. - С. 101 - 102.

6. Рошупкин В.И. Клиника, диагностика и лечение геморрагических лихорадок: Методические рекомендации для врачей / В.И. Рошупкин, В.Н. Лазарев, В.А. Фигурнова. — М., 1989. — 28 с.

7. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology / C.C. Mathew // Ed. J.M. Walker. — 2004 Jan. — Vol. 2 (1). — P. 31 - 4.

8. Хабелова Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореф. дис. на соиск. ...канд. мед. наук / Т.А. Хабелова. - Москва, 2007. - 23 с.

9. Кольман Л. Наглядная биохимия / Л. Кольман, Н.Г. Рем. — М.: Мир, 2000. — 469 с.

10. Nelson Ch.P. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1 / Ch.P. Nelson, L.C.R. Kidd, J. Sauvageot [et al.] // Cancer research. — 2001. — Vol. 161. — P. 103 - 109.

11. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. — 1999 Jan. — Vol. 54 (1). — P. 693 - 6.

12. McLellan R. Characterisation of Human Glutathione S-Transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity / R. McLellan, M. Oscarson, A.K. Alexandrie [et al.] // Mol. Pharmacol. — 1997. — Vol. 52, № 6. — P. 958 - 965.

13. Menegon A. Parkinson disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms / A. Menegon, P.G. Board, A.C. Blackburn [et al.] // Lancet. — 1998, Oct. 24 — 352 (9137). — P. 1344 - 1346.

14. Gilliland F.D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y.F. Li, A. Saxon [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 10, № 363. — P. 119 - 125.

References

1. Hasanova G.M. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2007; 1: 57-9 (in Russian).
2. Hasanova G.M. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2007; 4: 45-7 (in Russian).
3. Hasanova G.M., Valishin D.A., Hasanova A.N. Mezhdunarodnyj akademicheskij vestnik. 2015; 1: 148- 50. (in Russian).

4. Uskova Ju.G., Pavelkina V.F., Al'mjasheva R.Z. Nauchnyj al'manah. 2015; 1 (3): 110-14 (in Russian).

5. Hasanova G.M. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009; 4: 101-2 (in Russian).

6. Roshupkin V.I., Lazarev V.N., Figurnova V.A. The clinic, diagnosis and treatment of hemorrhagic fevers: Guidelines for Physicians. Moscow; 1989 (in Russian).

7. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology. Ed. J.M. Walker. 2004 Jan; 2 (1): 31 - 4.

8. Habelova T.A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie polimorfizma genov citokinov i inducibel'noj sintazy oksida azota u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v Respublike Bashkortostan [Clinico-pathogenetic value of polymorphism of cytokine genes and inducible nitric oxide synthase in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Bashkortostan] [avtoreferat dissertacii]. Moscow (Russia); 2007. 23 p (in Russian).

9. Kol'man L., Rem. N.G. Transparent biochemistry. Moscow; 2000 (in Russian).

10. Nelson Ch.P., Kidd L.C.R., Sauvageot J., et al. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1. Cancer research. 2001; 161: 103-9.

11. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999 Jan; 54 (1): 693 - 6.

12. McLellan R., Oscarson M., Alexandrie A.K., et al. Characterisation of Human Glutathione S-Transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity. Mol. Pharmacol. 1997; 52, № 6: 958-65.

13. Menegon A., Board P.G., Blackburn A.C., et al. Parkinson disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms. Lancet. 1998 Oct; 352 (9137): 1344 -46.

14. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., et al. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study. Lancet. 2004; 10, № 363: 119-25.

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований», проект № 16-04-20105

Авторы:

Хасанова Гузель Миргасимовна — профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.

Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Тутельян Алексей Викторович — заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор

Тел: (495)305-57-55, e-mail: bio-tav@yandex.ru

Валишин Дамир Асхатович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, главный инфекционист МЗРБ, д.м.н., профессор

Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: damirval@yandex.ru

Хасанова Алия Наилевна — студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru