

УДК 577.21:616.1

ПОЛИМОРФИЗМ A154C ГЕНА CYP1A2 И РИСК РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. АНАЛИЗ АССОЦИИ И ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СРЕДОВЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА**Булгакова И.В., Бушуева О.Ю., Полоников А.В.***ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ Россия, Курск, e-mail: irina.bulgakova20@yandex.ru*

Целью исследования было изучение ассоциации полиморфизма A154C гена CYP1A2 с предрасположенностью к гипертонической болезни (ГБ) в популяции русских жителей Центрально-Черноземного региона России, а также анализ роли средовых факторов риска в реализации предрасположенности к заболеванию у носителей данного гена. Генотипирование полиморфизма A154C гена CYP1A2 проводилось на аппарате IQ5 (Bio-Rad) для ПЦР в режиме real time с использованием ДНК-полимеразы фирмы «Силекс-М» и олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных фирмой «Синтол». Выборку составили 560 больных ГБ и 480 здоровых добровольцев. В результате проведенного исследования были найдены статистически достоверные различия в частотах аллелей данного полиморфизма в группе больных женщин, также носительство гетерозиготного и вариантного генотипов изучаемого гена может рассматриваться как фактор риска развития ГБ при влиянии средовых факторов, ассоциированных с повышенным риском развития заболевания.

Ключевые слова: мультифакториальная патология, гипертоническая болезнь, биотрансформация ксенобиотиков, генетический полиморфизм

POLYMORPHISM A154C OF CYP1A2 GENE AND RISK OF DEVELOPMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION. ANALYSE OF ASSOCIATION AND RELATIONS WITH ENVIRONMENTAL RISK FACTORS**Bulgakova I.V., Bushueva O.Y., Polonikov A.V.***Kursk state medical university, Kursk, e-mail: irina.bulgakova20@yandex.ru*

The purpose of this study was to investigate if the common polymorphism is A154C of CYP1A2 gene associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Russian population of Central Chernozem region of Russia, to determine the role of environmental risk factors in realization of EH predisposition in this gene genotypes carries. The blood samples of 560 patients with EH and 480 sex- and age-matched healthy individuals were used to determine gene polymorphisms. Polymorphism A154C of CYP1A2 gene was genotyped using real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis. Statistically significant association was observed between the allele frequency and essential hypertension in the group of women with EH. Heterozygous and mutant genotypes can be considered as genetic risk factor for development of EH, depending of environmental factors associated with high risk to develop EH.

Keywords: Essential Hypertension, detoxification enzymes, multifactorial disease, genetic polymorphism

На настоящий момент гипертоническая болезнь (ГБ) является пандемией 21 века, обусловлена повсеместной распространенностью, жизнеугрожающими осложнениями, высокими показателями смертности и инвалидизации трудоспособного населения [11]. В настоящее время проведено множество эпидемиологических и экспериментальных работ по изучению этиопатогенеза ГБ, в которых установлены широкий спектр кандидатных генов предрасположенности к ГБ, однако по-прежнему остаются невыясненными ведущие пусковые молекулярно-генетические механизмы развития заболевания [14].

Гипертоническая болезнь является мультифакториальной полигенной патологией, развитие которой определяется сложным характером взаимодействия множества генов с различными факторами окружающей среды [10]. К модифицируемым факторам риска развития ГБ относятся: курение, употребление алкоголя, стрессы, гиподинамия, атеросклероз, избыток соли, ожире-

ние. К немодифицируемым можно отнести пол, возраст, наследственность, факторы окружающей среды. Установлено, что в качестве факторов окружающей среды могут выступать различные виды химических соединений [14].

Выявлено более 5 миллионов химических веществ, воздействию которых постоянно подвергается человек (атмосферные поллютанты, пестициды, фармацевтические препараты, косметика, пищевые добавки, вредные привычки и др. По этой причине приобретает актуальность идентификации в различных популяциях специфических генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде. В этой связи наиболее подходящими генетическими маркерами являются полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), экспрессия которых регулируется влияниями средовых факторов. Биотрансформация ксенобиотиков

представляет собой принципиальный механизм поддержания постоянства гомеостаза при воздействия на организм чужеродных химических соединений. В системе биотрансформации принято выделять 3 фазы метаболизма. Цитохром CYP1A2 является одним из ключевых ферментов 1 фазы биотрансформации, играет важную роль в окислении многочисленных соединений как эндогенного (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенного (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т.п.) происхождения [6]. Кроме того, цитохром CYP1A2 может усиливать токсическое действие кофеина, афлотоксина и ацетаминофена.

В работах зарубежных исследователей показано влияние полиморфизма гена CYP1A2 на риск развития профессионального бронхита [9], риска рака эндометрия и рака молочной железы [1, 2] и доказана роль генетического полиморфизма CYP1A2 и курения на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [5]. **Целью работы** явилось изучение вклада полиморфизма A154C гена CYP1A2 в формировании предрасположенности к гипертонической болезни и изучение особенностей взаимодействия генотип-среда в формировании предрасположенности к ГБ.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужила популяционная выборка неродственных индивидов жителей Центрального района России. Всего было обследовано 560 больных гипертонической болезнью и 480 здоровых лиц контрольной группы. Формирование групп больных ГБ происходило на базе кардиологического отделения Областной клинической больницы и Больницы скорой медицинской помощи в периоды с 2003–2004 [12], 2008–2009, 2011–2012 гг. Пациенты включались в соответствующую группу больных после установления окончательного диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Критерием включения индивидов в контрольную группу было отсутствие у них хронических заболеваний. По полу и возрасту больные ГБ не отличались от контрольной группы ($p < 0,05$). Было проведено анкетирование пациентов на предмет выявления факторов риска развития болезни с использованием оригинальных анкет, разработанных на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии. С помощью анкетирования исследовались влияния факторов внешней среды (образ жизни, наличие вредных привычек, особенности питания и др.). Подробности анкетирования были описаны нами ранее [12]. В исследовании использовались методы клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, молекулярно-генетические и генетико-статистические методы.

У обследуемых проводился забор крови из кубитальной вены в пластиковые пробирки с 0,5 М раствором ЭДТА (рН = 7,8) в количестве 5 мл. Потом кровь замораживали и хранили при -20°C . ДНК было выделено методом стандартной фенол-хлороформной экстракции. Анализ изучаемых локусов осуществлялся с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в режиме real time на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad) с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Были подобраны необходимая структура праймеров и зондов, использованных для генотипирования: F: 5'-CTCAGATTCTGTGATGCTCAAAGG-3'; R: 5'-CCAGAAAGACTAAGCTCCATCTACCA-3'; 5'-FAM TCCTGG-LNA-GCCCACAGA-RTQ1-3'; 5'-ROX-CGTCTGT-LNA-GCCCAC-BHQ2-3' [<http://variantgps.nci.nih.gov/cgfseq/pages/home.do>]. Для генотипирования полиморфизма A154C гена CYP1A2 были подобраны соответствующие условия ПЦР. Температура денатурации составляла $95,0^{\circ}$ в течение 4 мин, температура отжига с учетом средних температур подобранных праймеров и зондов составила $55,5^{\circ}$, температура элонгации составляла $95,0^{\circ}$ в течение 15 с. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкл образца геномной ДНК с концентрацией 15–20 нг/мл. В реакционную смесь входили следующие компоненты: деионизованная вода, MgCl_2 25 мМ, 0,4 мкл смеси дезокси-нуклеотидтрифосфов (dATP, dCTP, dTTP и dGTP), по 0,1 мкл каждого праймера, по 0,05 мкл каждого зонда и 0,4 мкл Taq-полимеразы.

Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых людей также использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к гипертонической болезни судили по величине отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95%CI). Во всех случаях уровень статистической значимости принимали за 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот генотипов изучаемого полиморфизма и его соответствие популяционному равновесию Харди-Вайнберга проводилось отдельно в группе больных гипертонической болезнью и в контрольной группе. Установлено, что статистически значимых отклонений в полиморфизме A154C гена CYP1A2 ни в группе больных ГБ, ни в группе контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

Следующим этапом исследования стало изучение ассоциации гена CYP1A2 с риском развития гипертонической болезни. Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов у вышеописанного гена для больных гипертонической болезнью представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, аллели и генотипы полиморфизма A154C гена CYP1A2 не были ассоциированы с риском развития гипертонической болезни.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма A154C гена *CYP1A2* у больных гипертонической болезнью и здоровых индивидов

Аллели	Частоты аллелей		Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)
	Больные	Контроль		
154C	0,703	0,675	2,11 (0,15)	0,88 (0,74-1,05)
154A	0,297	0,235		
Генотипы	Частоты генотипов		Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)
	Больные (n = 602)	Контроль (n = 547)		
154CC	0,51	0,473	1,53 (0,22)	0,86 (0,69-1,09)
154CA	0,385	0,402	0,41 (0,52)	0,93 (0,73-1,17)
154AA	0,105	0,125	0,91 (0,94)	0,84 (0,58-1,2)

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$.

Учитывая возможность полового диморфизма подверженности ГБ, представлялось важным провести стратифицированный анализ ассоциаций полиморфизма

A154C гена *CYP1A2* отдельно у женщин и мужчин. Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов в зависимости от пола представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма A154C гена *CYP1A2* у больных гипертонической болезнью и здоровых индивидов в зависимости от пола

Аллели	Частоты аллелей				женщины		мужчины	
	женщины		мужчины		Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)	Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)
	Больные	Контроль	Больные	Контроль				
154C	0,942	0,880	0,713	0,667	7,4*(0,01)	0,45 (0,23–0,87)	3,38 (0,07)	0,8 (0,61–1,01)
154A	0,058	0,120	0,287	0,333				
Генотипы	Частоты генотипов				Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)	Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95%CI)
	Больные (n = 130)	Контроль (n = 117)	Больные (n = 323)	Контроль (n = 332)				
154CC	0,9	0,82	0,52	0,45	1,53 (0,22)	0,51 (0,24–1,07)	2,05 (0,15)	0,8 (0,59–1,09)
154CA	0,084	0,12	0,39	0,42	0,41 (0,52)	0,68 (0,3–1,56)	0,21 (0,64)	0,93 (0,68–1,27)
154AA	0,016	0,06	0,09	0,13	0,91 (0,94)	0,25 (0,05–1,21)	2,54 (0,11)	0,66 (0,4–1,1)

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$.

Было установлено, что аллель 154A ассоциировался с пониженным риском развития гипертонической болезни у женщин, хотя и статистически значимых ассоциаций генотипов полиморфизма A154C гена *CYP1A2* не наблюдалось. Проведенный аналогичный анализ в группе мужчин не дал значимых результатов.

Важной задачей работы был анализ ассоциации полиморфизма A154C гена *CYP1A2* с развитием гипертонической болезни в зависимости от условий среды прооксидантной и антиоксидантной природы. С этой целью для оценки прооксидантного воздей-

ствия на организм использовались данные о курении, полученные при анкетировании обследуемых. В качестве модели антиоксидантного действия было выбрано употребление свежих овощей и фруктов – естественных источников природных антиоксидантов.

В табл. 3 представлены сведения о количестве курильщиков в обследуемых группах. По данному критерию не было установлено достоверных различий по количеству курильщиков как в общей группе, так и отдельно у мужчин и женщин в выборке больных в сравнении с теми же группами контроля.

Таблица 3

Распределение здоровых и больных гипертонической болезнью в зависимости от курения

Статус – курение	Независимо от пола		Мужчины		Женщины	
	Больные ГБ (n = 543)	Здоровые (n = 336)	Больные ГБ (n = 288)	Здоровые (n = 196)	Больные ГБ (n = 256)	Здоровые (n = 133)
Некурящие	393 (70,4)	223 (67,8)	147 (50,6)	96 (28,9)	239 (92,6)	127 (95,4)
Курящие	150 (29,2)	113 (32,2)	141 (49,4)	100 (30,1)	17 (7,4)	6 (4,5)
χ^2 (p)*	3,57 (0,06)		0,20 (0,66)		0,71 (0,40)	

Пр и м е ч а н и е . * – критерии значимости различий между группами относительно курения здоровых и больных.

Таблица 4

Влияние курения на риск развития ГБ в зависимости от генотипов *CYP1A2*

Генотипы	Больные ГБ		Больные ГБ мужчины		Больные ГБ женщины	
	Некурящие, (n = 393) P (OR, 95%CI)	Курящие, (n = 159) P (OR, 95%CI)	Некурящие, (n = 148) P (OR, 95%CI)	Курящие, (n = 148) P (OR, 95%CI)	Некурящие, (n = 245) P (OR, 95%CI)	Курящие, (n = 11) P (OR, 95%CI)
154CC	0,36 (1,13; 0,87–1,46)	0,36 (1,18; 0,83–1,69)	0,18 (1,3; 0,88–1,92)	0,23 (1,27; 0,86–1,87)	0,88 (0,97; 0,67–1,39)	0,78 (1,19; 0,35–4,01)
154CA	0,23 (1,18; 0,9–1,54)	0,47 (0,88; 0,61–1,25)	0,3 (1,23; 0,83–1,84)	0,83 (0,96; 0,65–1,43)	0,77 (1,06; 0,72–1,55)	0,58 (0,71; 0,21–2,91)
154AA	0,72 (0,93; 0,63–1,37)	0,01* (2,68; 1,26–5,7)	0,63 (1,16; 0,63–2,15)	0,02* (2,47; 1,13–5,14)	0,51 (0,83; 0,49–1,43)	0,21 (1,14; 0,85–1,52)

Установлено, что вариантный генотип 154AA гена *CYP1A2* был ассоциирован с повышенным риском развития ГБ у пациентов курильщиков (OR = 2,68 95%CI 1,26–5,7 p = 0,01), однако стратифицированный по полу анализ показал, что риск развития ГБ имеет место только у мужчин-носителей данного генотипа (OR = 2,47 95% CI 1,13–5,14 p = 0,02) (табл. 4).

Несмотря на то, что изучаемый полиморфизм не показал выраженных ассоциаций с риском развития гипертонической болезни, при анализе курения установлено, что число курящие мужчины-носители вариантного генотипа 154AA *CYP1A2* имели повышенный риск развития болезни. Выявленная особенность согласуется с литературными данными, которые свидетельствуют о важной роли курения в развитии ГБ. Известно, что цитохром *CYP1A2* конститутивно экспрессируется в печени и синтезируется под действием циклических ароматических углеводородов, в том числе содержащихся в сигаретном дыме: бензопирен и специфические нитрозамины. В процессе детоксикации ксенобиотиков при нормальном функционировании цитохром *CYP1A2* обладает окислительной активностью. По данным зарубежных источников, у носителей генотипа CC отмечается снижение ферментативной активности [4, 6], следовательно, происходит неполное окисление ПАУ и накопление токсических промежуточных метаболитов. Таким об-

разом, на фоне недостаточного функционирования цитохрома *CYP1A2* происходит усиление активации прооксидантного действия, нарушающее функционирование системы в сторону развития оксидативного стресса. Такое состояние, в свою очередь, может привести к развитию эндотелиальной дисфункции (путем непосредственного повреждения эндотелия сосудов и нарушения синтеза вазоактивных аминов) и деактивации симпатадrenalовой системы (вследствие нарушения процесса стероидогенеза) и, как следствие, развитию искомого заболевания.

Список литературы

1. Ashton K.A. Polymorphisms in genes of the steroid hormone biosynthesis and metabolism pathways and endometrial cancer risk / K.A. Ashton, A. Proietto, G. Otton // *Cancer Epidemiol.* – 2010. – № 3. – P. 328–337.
2. Bageman E. Coffee consumption and CYP1A2*1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen receptor status / C. Ingvar, C. Rose, H. Jernstrom, E. Bageman // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 4. – P. 895–901.
3. Bernauer U., Heinrich-Hirsh B., Tonnie M., Petter-Matthias W., Gundert-Remy U. Characterisation of xenobiotic-metabolising cytochrome P450 expression pattern in human lung tissue by immunochemical and activity determination. *Toxicology Letters* 164, 278–288, 2006.
4. Coughlin S.S., Piper M. Genetic polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8:1023–1032.
5. Imaizumi T. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma in a Japanese population / T. Imaizumi,

- Y. Higaki, M. Hara // *Carcinogenesis*. – 2009. – № 10. – P. 1729–1734.
6. Lurie G., Maskarinec G., Kaaks R., Stanczyk F.Z., Le M.L. Association of genetic polymorphisms with serum estrogens measured multiple times during a 2-year period in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:1521–1527.
7. Van Duursen M.B., Sanderson J.T., Van Den B.M. Cytochrome P450 1a1 and 1b1 in human blood lymphocytes are not suitable as biomarkers of exposure to dioxin-like compounds: polymorphisms and interindividual variation in expression and inducibility. *Toxicol Sci* 2005;85:703–12.
8. Vibhuti A. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhuti, E. Arif A. Mishra // *Clin. Chim. Acta*. – 2010. – № 2. – P. 474–480
9. Ахмадишина Л.З. Полиморфизм генов семейства цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 и риск развития профессионального хронического бронхита / Л.З. Ахмадишина, Г.Ф. Корытина, О.В. Кочетова // *Мед. генетика*. – 2007. – Т. 6, № 7. – С. 32–37.
10. Бочков Н.П., Соловьева Д.В., Стрекалов Д.Л., Хавинсон В.Х. Роль молекулярно-генетической диагностики в прогнозировании и профилактике возрастной патологии // *Клиническая медицина*. – 2002. – № 2. – С. 4–8.
11. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *РМЖ*. – 1997; т. 5, 9: 551–558.
12. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и её связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов // *Кардиология*. – 2001. – № 4. – С. 39–43
13. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
14. Полоников А.В., Ушачев Д.В., Шестаков А.М., Иванов В.П., Солодилова М.А., Вялых Е.К., Кожухов М.А., Колесникова О.Е., Ивакин В.Е., Катаргина Л.Н., Кабанина В.А., Куприянова Я.С., Тевс Д.С. Полиморфизм Gly460Trp гена α -аддукцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции // *Кардиология*. – 2011. – № 101. – С. 33–38.
15. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертонии (современные исследовательские парадигмы) // *Клиническая медицина*. – 2003. – № 1. – С. 12–18.
16. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Новосибир. гос. ун-т. – Новосибирск, 2003. – С. 11–16.
17. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнат'ев; под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
4. Coughlin S.S., Piper M. Genetic polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8:1023–1032.
5. Imaizumi T. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma in a Japanese population / T. Imaizumi, Y. Higaki, M. Hara // *Carcinogenesis*. 2009. no. 10. pp. 1729–1734.
6. Lurie G., Maskarinec G., Kaaks R., Stanczyk F.Z., Le M.L. Association of genetic polymorphisms with serum estrogens measured multiple times during a 2-year period in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:1521–1527.
7. Van Duursen M.B., Sanderson J.T., Van Den B.M. Cytochrome P450 1a1 and 1b1 in human blood lymphocytes are not suitable as biomarkers of exposure to dioxin-like compounds: polymorphisms and interindividual variation in expression and inducibility. *Toxicol Sci* 2005;85:703–12.
8. Vibhuti A. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhuti, E. Arif A. Mishra // *Clin. Chim. Acta*. 2010. no. 2. pp. 474–480.
9. Ahmadishina L.Z. Polimorfizm genov semestva citohroma R450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 i risk razvitiya professional'nogo hronicheskogo bronhita / L.Z. Ahmadishina, G.F. Korytina, O.V. Kochetova // *Med. genetika*. 2007. T. 6, no. 7. pp. 32–37.
10. Bochkov N.P., Solov'eva D.V., Strekalov D.L., Havinson V.H. Rol' molekularno-geneticheskoy diagnostiki v prognozirovanii i profilaktike vozrastnoj patologii // *Klinicheskaja medicina*, 2002, no. 2, pp. 4–8.
11. Zhukovskij G.S., Konstantinov V.V., Varlamova T.A., Kapustina A.V. Arterial'naja gipertonija: jepidemiologicheskaja situacija v Rossii i drugih stranah. *RMZh*, 1997; t. 5, 9: 551–558.
12. Konstantinov V.V., Zhukovskij G.S., Timofeeva T.N. i dr. Rasprostranennost' arterial'noj gipertonii i ejo svjaz' so smertnost'ju i faktorami riska sredi muzhskogo naselenija v gorodah raznyh regionov // *Kardiologija*, 2001, no. 4, pp. 39–43.
13. Kukes V. G. Metabolizm lekarstvennyh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty / V.G. Kukes. M.: Reafarm, 2004. 144 p.
14. Polonikov A.V., Ushachev D.V., Shestakov A.M., Ivanov V.P., Solodilova M.A., Vjalyh E.K., Kozhuhov M.A., Kolesnikova O.E., Ivakin V.E., Katargina L.N., Kabanina V.A., Kuprijanova Ja.S., Tevs D.S. Polimorfizm Gly460Trp gena α -adducina i predraspolzhenost' k gipertonicheskoy bolezni. Znachenie genno-sredovyh vzaimodejstvij dlja vozniknovenija zabolevanija v russkoj populjacii. *Kardiologija* 10, 2011. pp. 33–38.
15. Puzyrev V.P. Genetika arterial'noj gipertenzii (sovremennye issledovatel'skie paradigmy) // *Klinicheskaja medicina*, 2003; 1: 12–18.
16. Rajs R.H., Guljaeva L.F. Biologicheskie jeffekty toksicheskikh soedinenij: kurs lekcij / Novosib. gos. un-t. Novosibirsk, 2003. 11–16 p.
17. Sychev D.A. Klinicheskaja farmakogenetika / D.A. Sychev, G.V. Ramenskaja, I.V. Ignat'ev; pod red. V.G. Kukes, N.P. Bochkova. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 248 p.

References

1. Ashton K.A. Polymorphisms in genes of the steroid hormone biosynthesis and metabolism pathways and endometrial cancer risk / K.A. Ashton, A. Proietto, G. Otton // *Cancer Epidemiol*. 2010. no. 3. pp. 328–337.
2. Bageman E. Coffee consumption and CYP1A2*1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen receptor status / C. Ingvar, C. Rose, H. Jernstrom, E. Bageman // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008. Vol. 4. pp. 895–901.
3. Bernauer U., Heinrich-Hirsh B., Tonnie M., Pette Matthias W., Gundert-Remy U. Characterisation of xenobiotic-metabolising cytochrome P450 expression pattern in human lung tissue by immunochemical and activity determination. *Toxicology Letters* 164, 278–288, 2006.

Рецензенты:

Иванов В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск;

Солодилова М.А., д.б.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 08.11.2013.