

Copyright © 2018 by Academic Publishing House Researcher s.r.o.



Published in the Slovak Republic
European Journal of Medicine. Series B
Has been issued since 2014.
E-ISSN: 2413-7464
2018, 5(1): 50-55

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2018.1.50
www.ejournal27.com



Evaluation of the Role of Polymorphic Locus of rs1138272 *GSTP1* Gene in the Development of Complications in Patients with Chronic Bronchitis

Guzel F. Mukhammadiyeva ^{a, *}, Denis O. Karimov ^a, Tatyana G. Kutlina ^a, Yana V. Valova ^a, Eldar R. Kudoyarov ^a, Denis D. Karimov ^a

^a Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Russian Federation

Abstract

The results of the study of the association of the polymorphic locus rs1138272 of the *GSTP1* gene with the risk of developing impaired respiratory function in patients with chronic obstructive bronchitis of unprofessional genesis are presented. The study involved 98 patients with chronic obstructive bronchitis and 199 healthy individuals. Determination of polymorphism of the *GSTP1* gene was performed by the method of polymerase chain reaction, followed by analysis of the length of restriction fragments. It was shown that the homozygous genotype Ala/Ala of the polymorphic locus rs1138272 of the *GSTP1* gene was less common in the group of patients than in the control group ($\chi^2 = 3,92$, $P = 0,048$), and the frequency of the Val allele was higher in patients ($\chi^2 = 4,32$, $P = 0,038$). The findings suggest that the Ala/Ala genotype carriage of the *GSTP1* gene polymorphic rs1138272 locus is associated with a reduced risk of developing impaired respiratory function in patients with chronic obstructive bronchitis (OR = 0,51; 95 % CI 0,28-0,95), whereas the presence of the Val allele determines the predisposition to the formation of complications of this disease (OR = 1,92; 95 % CI 1,08-3,42).

Keywords: gene polymorphism; chronic obstructive bronchitis; complications; impaired respiratory function.

1. Введение

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям органов дыхания. По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), куда, прежде всего, входит и ХОБ, ежегодно становится причиной смерти более 3 млн человек (**Chronic Obstructive...**). ХОБ свойственно диффузное воспалительное поражение бронхиального дерева, ведущее к нарушению легочной вентиляции по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой, выделением мокроты. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим и инвалидизирующим течением. Может осложняться дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, и легочным сердцем. Выраженность клинических признаков у больных ХОБ постоянно нарастает и ухудшается прогноз заболевания (**Батаев, Дадаев, 2013; Чучалин, 2013**).

В возникновении и развитии ХОБ тесно взаимодействуют экзогенные и эндогенные факторы. К экзогенным факторам риска ХОБ относятся загрязнение воздуха, профессиональные вредности, курение. Среди экзогенных факторов существенную роль

*Corresponding author

E-mail addresses: ufniimt@mail.ru (G.F. Mukhammadiyeva)

играет генетическая предрасположенность. Важным элементом патогенеза любого мультифакторного заболевания, в том числе и ХОБ, является изучение вовлеченности молекулярно-генетических факторов. Известно, что есть много возможных генов, которые могли внести свой вклад в возникновение, течение и прогрессирование ХОБ. Обсуждается роль в развитии ХОБ таких факторов, как гены системы биотрансформации ксенобиотиков, семейства цитохрома P450, ферментов протеолиза-антипротеолиза (Рыбина и др., 2013; Ахмадишина и др., 2007; Янбаева и др., 2004).

Ген *GSTP1* кодирует глутатион-S-трансферазу P1, один из ферментов второй фазы системы детоксикации гидрофобных и электрофильных ксенобиотиков и канцерогенов, который осуществляет их превращение из активных метаболитов в нетоксичные водорастворимые компоненты. Ген *GSTP1* локализован на 11 хромосоме (11q13) и характеризуется полиморфизмом. Один из полиморфных вариантов гена *GSTP1* связан с нуклеотидной заменой С341Т в шестом экзоне (rs1138272), приводящей к замене аминокислоты аланин на валин в 114-м положении пептида (Ala114Val). Замена Ala114Val в аминокислотной последовательности приводит к изменению ферментативной активности фермента (Watson et al., 1998).

Цель работы. Провести анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с риском развития нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ХОБ непрофессионального генеза.

2. Материалы и методы

Было обследовано 98 больных ХОБ непрофессионального генеза с нарушениями ФВД в возрасте от 20 до 60 лет. Пациенты находились на лечении в отделении профессиональной аллергологии и иммунореабилитации клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Группу контроля составили 199 практически здоровых лиц, жители Республики Башкортостан, отобранные по полу и возрасту, без хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе. Обследование выполнено с информированного согласия пациентов согласно Федеральному закону от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016). Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови стандартным фенольно-хлороформным методом. Полиморфизм гена *GSTP1* определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. В работе использовали праймеры и эндонуклеазы рестрикции, описанные ранее (Ishii et al., 1999). Продукты амплификации анализировали методом электрофореза в 3 %-ном агарозном геле и визуализировали бромистым этидием.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.7.0». Сравнение частот аллелей и генотипов в исследуемых группах осуществляли по критерию χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$. Для выявления факторов повышенного и пониженного риска развития нарушений ФВД, проводили оценку показателя соотношения шансов (OR – odds ratio), а также границ его 95 % доверительного интервала (CI95%).

3. Результаты и их обсуждение

В ходе исследования проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* между выборкой больных ХОБ и контрольной группой (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* у больных с нарушениями ФВД и в группе контроля

Генотипы и аллели	Больные с нарушениями ФВД (98)		Контрольная группа (199)		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Ala/Ala	75	76,53	172	86,43	3,92	0,048
Ala/Val	22	22,45	27	13,57	3,14	0,076
Val/Val	1	1,02	0	0	0,13	0,717
Ala	172	87,76	371	93,22	4,32	0,038
Val	24	12,24	27	6,78	4,32	0,038

Гомозиготный генотип Ala/Ala встречался реже в группе больных, чем в контрольной группе (76,53 % и 86,43 % соответственно; $\chi^2 = 3,92$, $P = 0,048$), а частота аллеля Val была выше у больных (12,24 % и 6,78 % соответственно; $\chi^2 = 4,32$, $P = 0,038$). Оценка отношений шансов позволяет сделать вывод, что носительство генотипа Ala/Ala полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* ассоциируется с пониженным риском развития нарушений функции внешнего дыхания у больных ХОБ (OR = 0,51; 95 % CI 0,28-0,95), тогда как присутствие аллеля Val обуславливает предрасположенность к формированию осложнений данного заболевания (OR = 1,92; 95 % CI 1,08-3,42).

GSTP1 широко экспрессируется во многих эпителиальных тканях человека и является самой представленной изоформой глутатион-S-трансфераз в легких (Anttila et al., 1993). Полиморфизм Ala114Val гена *GSTP1* обуславливает продукцию фермента с пониженной активностью. Имеются данные о снижении экспрессии гена *GSTP1* у носителей минорного аллеля (Moyer et al., 2008). Результаты нашего исследования показали, что маркером риска к развитию нарушений функции внешнего дыхания у больных ХОБ является минорный аллель Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1*. Полученные данные согласуются с результатами анализа ассоциации данного локуса с развитием бронхиальной астмы у детей, когда маркером риска является аллель Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* (MacIntyre et al., 2014). Данные литературы о роли полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* в развитии заболеваний органов дыхания немногочисленны и противоречивы. Для данного полиморфизма описана ассоциация с хронической обструктивной болезнью легких (Невзорова и др., 2013). Вместе с тем Л.З. Ахмадишина с соавторами (2009) не обнаружили ассоциаций полиморфного варианта гена *GSTP1* с развитием профессионального хронического бронхита (Ахмадишина и др., 2009).

4. Заключение

В результате проведенного анализа ассоциаций полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* было обнаружено, что генотип Ala/Ala является протективным маркером развития нарушений ФВД у больных ХОБ непрофессионального генеза, а аллель Val – маркером риска развития нарушений ФВД. Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* и особенностей формирования осложнений ХОБ. Результаты проведенного исследования могут являться дополнительным критерием при разработке профилактических мероприятий.

Литература

Ахмадишина и др., 2007 – Ахмадишина, Л.З., Корытина, Г.Ф., Кочетова, О.В., Мингазова, С.Р., Бакиров, А.Б., Викторова, Т.В. Полиморфизм генов цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) и риск развития профессионального хронического бронхита. *Мед. Генетика*, 2007, 6(7): 32-37.

Ахмадишина и др., 2009 – Ахмадишина, Л.З., Целоусова, О.С., Корытина, Г.Ф., Викторова, Т.В. Роль полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз в развитии

предрасположенности к профессиональному хроническому бронхиту. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2009, 1: 88-92.

Батаев, Дадаев, 2013 – Батаев, Х., Дадаев, М. Хронический обструктивный бронхит: патогенез, факторы формирования, фармакотерапия. *Врач*, 2013, 11: 22-24.

Невзорова и др., 2013 – Невзорова, В.А., Вахрушева, С.Е., Тилик, Т.В., Исаева, М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы ERNH1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2013, 1: 32-37.

Рыбина и др., 2013 – Рыбина, Т.М., Омеляненко-Гонюлал, О.С., Амельченко, Е.В., Дудчик, Н.В., Денчук, Л.Н. Полиморфизм гена биотрансформации ксенобиотиков микросомальной эпоксидгидролазы у работников с профессиональными заболеваниями органов дыхания. *Здоровье и окружающая среда*, 2013, 23: 65-68.

Чучалин, 2013 – Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. 800 с.

Янбаева и др., 2004 – Янбаева, Д.Г., Корытина, Г.Ф., Викторова, Т.В. Комплексный анализ генов ферментов протеолиза-антипротеолиза (PI, ААСТ, MMP1) у больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. *Молекул. биол.*, 2004, 38(6), 973-979.

Anttila et al., 1993 – Anttila, S., Hirvonen, A., Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Hayes, J.D., Ketterer, B. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung cancer. *Cancer Res.*, 1993, 53(23): 5643-5648.

Chronic Obstructive... – Chronic Obstructive Pulmonary Disease. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>. (Дата обращения: 03.10.2018).

Ishii et al., 1999 – Ishii, T., Matsuse, T., Teramoto, S., Matsui, H., Miyao, M., Hosoi, T., Takahashi, H., Fukuchi, Y., Ouchi, Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, 54(8): 693-696.

MacIntyre et al., 2014 – MacIntyre, E.A., Brauer, M., Melén, E., Bauer, C.P., Bauer, M., Berdel, D., Bergström, A. et al. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect.*, 2014, 122(4): 418-424.

Moyer et al., 2008 – Moyer, A.M., Salavaggione, O.E., Wu, T.Y., Moon, I., Eckloff, B.W., Hildebrandt, M.A., Schaid, D.J., Wieben, E.D., Weinshilboum, R.M. Glutathione S-transferase P1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer Res.*, 2008, 68(12): 4791-4801.

Watson et al., 1998 – Watson, M.A., Stewart, R.K., Smith, G.B., Massey, T.E., Bell, D.A. Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*, 1998, 19(2): 275-280.

References

Akhmadishina et al., 2007 – Akhmadishina, L.Z., Korytina, G.F., Kochetova, O.V., Mingazova, S.R., Bakirov, A.B., Viktorova, T.V. (2007). Polimorfizm genov tsitokhroma R450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) i risk razvitiya professional'nogo khronicheskogo bronkhita [Polymorphism of cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) and susceptibility to chronic occupational bronchitis]. *Med. Genetika*, 6(7): 32-37. [in Russian]

Akhmadishina et al., 2009 – Akhmadishina, L.Z., Tselousova, O.S., Korytina, G.F., Viktorova, T.V. (2009). Rol' polimorfnykh variantov genov glutation-S-transferaz v razvitiy predraspolozhennosti k professional'nomu khronicheskomu bronkhitu [The role of polymorphic variants of the glutathione-S-transferases genes in predisposition to occupational chronic bronhitis]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2009, 1: 88-92. [in Russian]

Anttila et al., 1993 – Anttila, S., Hirvonen, A., Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Hayes, J.D., Ketterer, B. (1993). Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung cancer. *Cancer Res.*, 53(23): 5643-5648.

Bataev, Dadaev, 2013 – Bataev, Kh., Dadaev, M. (2013). Khronicheskii obstruktivnyi bronkhit: patogenez, faktory formirovaniya, farmakoterapiya [Chronic obstructive bronchitis: pathogenesis, development factors, pharmacotherapy]. *Vrach*, 11: 22-24. [in Russian]

Chronic Obstructive... – Chronic Obstructive Pulmonary Disease. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). (accessed: 03.10.2018).

Chuchalin, 2013 – Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Pulmonology. National leadership]. pod red. A.G. Chuchalina (2013). M.: GOETAR-Media, 800 s. [in Russian]

Ishii et al., 1999 – Ishii, T., Matsuse, T., Teramoto, S., Matsui, H., Miyao, M., Hosoi, T., Takahashi, H., Fukuchi, Y., Ouchi, Y. (1999). Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 54(8): 693-696.

Janbaeva et al., 2004 – Janbaeva, D.G., Korytina, G.F., Viktorova, T.V. (2004). Kompleksnyj analiz genov fermentov proteoliza-antiproteoliza (PI, AACT, MMP1) u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi zabolevanijami organov dyhanija [Complex analysis for antiprotease-protease enzyme gene polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary diseases]. *Molekul. biol.*, 38(6), 973-979. [in Russian]

MacIntyre et al., 2014 – MacIntyre, E.A., Brauer, M., Melén, E., Bauer, C.P., Bauer, M., Berdel, D., Bergström, A. et al. (2014). GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect.*, 122(4): 418-424.

Moyer et al., 2008 – Moyer, A.M., Salavaggione, O.E., Wu, T.Y., Moon, I., Eckloff, B.W., Hildebrandt, M.A., Schaid, D.J., Wieben, E.D., Weinshilboum, R.M. (2008). Glutathione S-transferase P1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer Res.*, 68(12): 4791-4801.

Nevzorova et al., 2013 – Nevzorova, V.A., Vakhrusheva, S.E., Tiliq, T.V., Isaeva, M.P. (2013). Polimorfizm genov glyutationtransferazy GSTP1 i mikrosomal'noi epoksidgidrolazy EPHX1 u kuril'shchikov i pri rannikh stadiyakh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Polymorphism of GSTP1 and EPHX1 genes in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease stages I and II]. *Pul'monologiya*, 1: 32-37. [in Russian]

Rybina et al., 2013 – Rybina, T.M., Omel'yanenko-Gonyulal, O.S., Amel'chenko, E.V., Dudchik, N.V., Denchuk, L.N. (2013). Polimorfizm gena biotransformatsii ksenobiotikov mikrosomal'noi epoksidgidrolazy u rabotnikov s professional'nymi zabolevanijami organov dykhaniya [Polymorphism of epoxide hydrolase gene in workers with occupational respiratory diseases] *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 23: 65-68. [in Russian]

Watson et al., 1998 – Watson, M.A., Stewart, R.K., Smith, G.B., Massey, T.E., Bell, D.A. (1998). Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*, 19(2): 275-280.

Оценка роли полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 в развитии осложнений у больных хроническим бронхитом

Гузель Фанисовна Мухаммадиева ^{a,*}, Денис Олегович Каримов ^a,
Татьяна Георгиевна Кутлина ^a, Яна Валерьевна Валова ^a,
Эльдар Ренатович Кудояров ^a, Денис Дмитриевич Каримов ^a

^aУфимский НИИ медицины труда и экологии человека, Российская Федерация

Аннотация. Представлены результаты исследования ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 с риском развития нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом непрофессионального генеза. Обследовано 98 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом и 199 практически здоровых лиц. Определение полиморфизма гена GSTP1 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов. Показано, что гомозиготный генотип Ala/Ala полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 встречался реже в группе больных, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 3,92$, $P = 0,048$), а частота аллеля Val была выше у

* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: ufniimt@mail.ru (Г.Ф. Мухаммадиева)

больных ($\chi^2 = 4,32$, $P = 0,038$). Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство генотипа Ala/Ala полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 ассоциируется с пониженным риском развития нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом (OR = 0,51; 95 % CI 0,28-0,95), тогда как присутствие аллеля Val обуславливает предрасположенность к формированию осложнений данного заболевания (OR = 1,92; 95 % CI 1,08-3,42).

Ключевые слова: полиморфизм генов; хронический обструктивный бронхит; осложнения; нарушения функции внешнего дыхания.