

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

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск, Российская Федерация

Гены ферментов антиоксидантной системы

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе значительного числа заболеваний. Важными компонентами защиты клеток от окислительного стресса являются антиоксидантные ферменты, активность которых генетически детерминирована. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов характеризуется межэтнической дифференциацией. Противоречивы результаты исследований взаимосвязи полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов с патологическими состояниями у представителей разных рас и этнических групп.

Ключевые слова: полиморфизм, антиоксидантная защита, ген, супероксиддисмутаза, каталаза, параоксоназа, этнос.
(Вестник РАМН. 2013; 12: 83–88)

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 нарушения работы организма), определяет целесообразность включения многоуровневой системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. АФК [1, 2]. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов выступает в роли фактора повреждения, компенсаторным механизмом которого является АОС. Главный компонент этой системы – сеть ферментов АОЗ: супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и параоксоназа (PON) [1–5]. При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована для оптимизации баланса окислительных процессов и активности систем антиоксидантной защиты.

Среди ферментов АОС в первую очередь следует выделить SOD – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль SOD заключается в уско-

рении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида – в перекись водорода и молекулярный кислород. У млекопитающих известно три типа SOD: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [6].

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-й хромосоме (21q22.11). Известно более 150 мутаций гена *SOD1*. Это преимущественно точечные мутации, характеризующиеся заменой одной аминокислоты из 153 аминокислотных белковых остатков [7].

В настоящее время известно 113 мутаций гена *SOD1* у больных с боковым амиотрофическим склерозом, которые в основном затрагивают экзоны и редко некодирующие области гена [8]. Е.А. Кондратьевой и соавт. описаны как семейные, так и спорадические формы этой патологии, ассоциированные с мутацией гена *SOD1* [9]. При этом у 12,5% обследованных пациентов со спорадической формой выявлена мутация *Asp90Ala (D90A)* гена *SOD1* [10].

Многочисленные исследования посвящены ассоциации полиморфизмов гена *SOD1* с онкопатологией. В частности, А. Sebrian и соавт., М. Oestergaard и соавт., D. Kang и соавт., М. Udler и соавт. показана взаимосвязь SOD1 с риском возникновения рака груди и простаты [11–14]. Результаты исследований взаимодействия полиморфизма *A251G* гена *SOD1* с риском возникновения рака желудка противоречивы в разных популяциях мира. Так, у населения Китая обнаружена связь полиморфизма

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

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, Russian Federation

Genes of Antioxidant Enzymes

Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis the most of diseases. Important components of protecting cells from oxidative stress are antioxidant enzymes. Antioxidant enzymes are characterized by population differences in enzyme activity. The purpose of the study to summarize and discuss information on genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in the most pathology. The development plays of the role of oxidative stress.

Key words: polymorphism, antioxidant defenses, superoxide dismutase, gene, paraoxonase, catalase, ethnic.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 12: 83–88)

A251G гена *SOD1* с риском развития рака желудка (отношение шансов, ОШ) составляло 3,01, доверительный интервал – 95%) [15], в то время как в корейской популяции таких ассоциаций не выявлено [16].

Марганецзависимая супероксиддисмутаза (Mn-SOD; SOD2) располагается в митохондриях. Ген локализован на 6-й хромосоме (6q25.3). Описано около 60 однонуклеотидных мутаций. Широко изучен в разных популяциях полиморфизм *Ala16Val*, замена аланина на валин в 16-м положении последовательности пептида. Показано, что данный полиморфизм влияет на вторичную структуру сигнального пептида и приводит к дестабилизации его альфа-спирального 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 [17–20].

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

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, представляющими три языковые группы: балтийскую (литовцы), финскую (финны) и германскую (шведы) [18].

Наибольшее количество исследований посвящено ассоциации данного полиморфизма с онкологической патологией: раком молочной железы [13], яичников [19], предстательной железы [13] и легких [19]. L. Nap и соавт., изучив ассоциацию полиморфизма с риском развития злокачественных образований в корейской и китайской популяциях, указывают на триггерную функцию аллеля *Val* данного полиморфизма в отношении рака желудка и кишечника [16].

Н.А. Семёнова и соавт. указывают на превышение частоты встречаемости аллеля *Val* полиморфизма *Ala16Val* у больных хроническим вирусным гепатитом С из русской популяции Томской области [21].

Согласно результатам исследования роли полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в реализации ишемической болезни сердца (ИБС) смешанной выборки в республике 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* [22].

Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD; SOD3) представляет собой тетрамономер, содержащий в каждой субединице по одному атому меди и цинка. В кровеносных сосудах SOD3 связана с поверхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом [23].

Ген *SOD3* расположен в локусе хромосомы 4 (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 [24].

К. Juul и соавт. доказали увеличение в 1,5 раза риска реализации ИБС и ишемических цереброваскулярных заболеваний у жителей Дании – носителей полиморфизма *Arg213Gly* гена *SOD3* [24]. Аналогичные результаты получены в работе Е.В. Майкоповой и соавт. среди москвичей русской популяции: среди больных ИБС частота встречаемости аллеля *Gly* достоверно выше, чем в группе контроля [22].

И.А. Строковым и соавт. была показана ассоциация полиморфизма *Arg213Gly* с диабетической полинейропатией при сахарном диабете 1-го типа. В то же время носители аллеля *Gly* и генотипа *Gly/Gly* защищены от воздействия окислительного стресса и раннего развития диабетической полинейропатии при этой патологии [25].

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

Каталаза (CAT) – один из основных ферментов разрушения АФК. Ген каталазы расположен на хромосоме 11 (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 [26]. В табл. 2 представлены результаты популяционных исследований полиморфизма *C262T* гена *CAT* в разных популяциях мира.

Согласно представленным в табл. 2 данным, распространенность минорного аллеля *T* полиморфизма *C262T* гена *CAT* в разных популяциях мира варьирует 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 полиморфизма *C262T* гена *CAT*, проведенных Е.В. Майкоповой и соавт., наблюдается статистически значимое увеличение распространенности генотипа *C/C* в группе здоровых, который оказывает протективное действие в отношении развития ИБС (ОШ<1) [22]. 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 [27, 28].

Не менее интересен и другой полиморфизм – *A21T* гена *CAT*. Показана его ассоциация с повышенным ри-

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

Популяции	N	<i>Ala</i>	<i>Val</i>	Авторы
Саамы	100	0,615	0,385	[18]
Финны	100	0,475	0,525	
Шведы	135	0,407	0,593	
Литовцы	103	0,563	0,437	
Китайцы	38	0,303	0,697	

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

Популяция	N	Алель		Авторы
		C	T	
Корейцы	400	0,966	0,034	[44]
Китайцы	308	0,951	0,049	[28]
Афроамериканцы	109	0,950	0,050	[28]
Американцы	266	0,825	0,175	[28]
Турки	250	0,784	0,216	[45]
Немцы	117	0,769	0,230	[28]
Поляки	199	0,761	0,239	[45]

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

Популяция	N	Алель		Авторы
		Pro	Leu	
Японцы	209	0,947	0,053	[45]
Поляки	90	0,794	0,206	
Шведы	214	0,727	0,273	
Американцы	683	0,698	0,302	
Афроамериканцы	119	0,651	0,349	
Финны	313	0,637	0,363	
Турки	250	0,636	0,364	
Немцы	117	0,714	0,286	

ском 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, а также злоупотребляющих алкоголем мужчин. Напротив, варианты генов 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 [29].

Фермент глутатионпероксидаза способствует вступлению перекисных радикалов в реакцию друг с другом, результатом которой является образование воды и кислорода. Существует 8 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 [30].

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-м положении полипептидной цепи) ферментативная активность глутатионпероксидазы на 40% ниже, чем у носителей аллели дикого типа 198Pro (пропилен в 198-м положении) [31]. Сравнительный анализ распределения 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 (табл. 3).

М. Nemoto и соавт. исследовали полиморфизм Pro198Leu гена GPx-1 при сахарном диабете 2-го типа у жителей Японии. Установлено, что наличие замены в этом полиморфизме гена GPx-1 может играть роль

в возникновении генетической предрасположенности к коронарному атеросклерозу при сахарном диабете 2-го типа [32].

Имеются противоречивые данные касательно ассоциации полиморфного варианта Pro198Leu гена GPX 1 с риском развития онкопатологии в европеоидных популяциях. Так, G. Ravn-Naren и соавт. доказали, что у носителей варианта аллеля Leu198 повышается риск возникновения рака молочной железы в популяции женщин Дании [30]. Вместе с тем, A. Sebrian и соавт., M. Udler и соавт. не обнаружили связи данного полиморфизма с риском развития рака молочной железы у женщин Великобритании [11, 14]. Более того, имеются данные о протективной роли аллеля Leu198 полиморфизма Pro198Leu в отношении рака простаты. Так, в работе Z. Arsova-Sarafinovska и соавт. было показано, что у жителей Македонии, являющихся гетерозиготными носителями данного полиморфизма, риск развития рака простаты достоверно ниже, чем у носителей диаллеля Pro198 [33].

В.П. Иванов и соавт. впервые обнаружили ассоциацию полиморфизма Pro198Leu гена GPX-1 с аллергической бронхиальной астмой. Авторы установили, что частота гетерозигот Pro198Leu выше среди мужчин, страдающих этой патологией [34].

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 [35]. Ген PON1 локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3–q 22.1). Он состоит из 27 тыс. пар нуклеотидов и содержит 9 экзонов. В настоящее время описано 198 однонуклеотидных замен гена PON1. Наиболее изученными являются 2 полиморфных участка:

1) мутация в кодоне 192 приводит к аминокислотной замене глутатиона на аргинин — 192Gln(Q)/Arg(R) или Q192R, модулируя каталитическую активность параоксоназы;

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

Популяция	<i>L55M</i>		<i>Q192R</i>		Авторы
	<i>Leu</i>	<i>Met</i>	<i>Gln</i>	<i>Arg</i>	
Хорваты	0,66	0,34	0,77	0,23	[47]
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	[43]
Негроиды неиспаноязычные	0,18	0,82	0,33	0,67	

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 табл. 4. Сравнительный анализ распределения изучаемых полиморфизмов демонстрирует дифференциацию их частотных характеристик в разных расовых группах. Так, показана наименьшая распространенность минорного аллеля *Met* 55 в японской выборке, наибольшая – в негроидной. В европеоидных популяциях этот показатель носит промежуточные значения. В отношении полиморфизма *Q192R* выявлена несколько иная тенденция – высокая распространенность минорного аллеля *Arg* в японской популяции и популяции неиспаноязычных негроидов. В то же время данный показатель в европеоидных популяциях достоверно ниже и равен аналогичному показателю в выборке испаноязычных негроидов.

Установлено, что полиморфизм *L55M* ассоциирован с уровнем экспрессии гена. Существуют противоречивые данные о роли *L55M* полиморфизма в развитии ИБС. Так, согласно исследованиям М. Roest и соавт. (популяция Голландии) и S.A. Oliveira и соавт. (популяция Бразилии), носители *Met*-аллеля имеют повышенный риск развития этой патологии [36, 37]. Исследования I.M. Rea и соавт., N. Martinelli и соавт. в популяциях Италии и Ирландии показали, что, наоборот, у носителей *Leu*-аллеля снижена защита от перекисного окисления, и они имеют повышенный риск развития ИБС [38, 39].

В работах, выполненных на выборках разных этнических групп, показано наличие ассоциаций

Gln192Arg полиморфизма *PON1* с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде работ аллель *Arg192* предрасполагает к развитию кардиоваскулярной патологии. Так, обнаружена ассоциация ИБС с аллелью *Arg192* у немцев, хорватов, жителей Южной Америки, японцев, китайцев, индусов, русских [40–45, 43, 46–48]. Наряду с этим аллель *Arg192* также может служить маркером повышенного риска развития ИБС у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в популяциях немцев, швейцарцев, японцев [40, 46, 47]. Напротив, по результатам работы S.R. Srinivasan и соавт. (2004), изучавшего 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 была характерна только для женской выборки [48].

Полиморфные варианты генов АОС, обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию АОС, 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 различных патологических состояниях. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии этнической дифференциации распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов ферментов АОС.

REFERENCES

- Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A. *Vestnik voenno-meditsinskoi akademii – Bulletin of Academy of Military Medicine*. 2012; 3: 134–137.
- Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Labygina A.V., Suturina L.V., Dashiev B.G., Darzhaev Z.Yu. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka – Health. Medical ecology. Science*. 2011. 44(1): 38–41.
- Kovalenko T.D., Sarkisyan O.G. *Rol' antioksidantnoi fermentivnoi sistemy v patogeneze miomy matki. Materialy mezhrregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Molodezh' i nauka: itogi i perspektivy» [A Role of Antioxidant Enzyme System in Pathogenesis of Hystero-myoma. Proceedings of the Interregional Scientific Practical Conference "Youth and Science: Results and Perspectives"]*. 2006. 81 p.
- Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov A.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical laboratory diagnostics*. 1982; 10: 607–609.
- Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Kornakova N.V., Labygina A.V., Suturina L.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei – Journal of obstetrics and women's diseases*. 2008; LVII(1): 52–56.
- Levonon A., Vahakangas E., Koponen J. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives. *Circulation*. 2008; 117 (16): 2142–2150.
- Islamov R.R., Rizvanov A.A., Kiyasov A.P. *Neurologicheskii vestnik – Neurological bulletin*. 2008; XL(4): 91–100.
- Green S.L., Tolwani R.J., Varma S., Quignon P., Galibert F., Cork L.C. Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene. *J Hered*. 2002; 93 (2): 119–124.
- Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Slominskii P.A., Levitskaya N.I., Levitskii G.N., Shadrina M.I., Kondrat'eva E.A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2000; 1: 44–47.

10. Skvortsova V.I., Limborska S.A., Slominsky P.A., Levitskaya N.I., Levitsky G.N., Shadrina M.I., Kondratyeva E.A. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with the D90A CuZn-superoxide dismutase mutations in Russia. *European Journal of Neurology*. 2001; 8: 167–172.
11. Cebrian A., Pharoah P.D., Ahmed S., Smith P.L., Luccarini C., Luben R., Redman K., Munday H., Easton D.F., Dunning A.M., Ponder B.A. Tagging single-nucleotide polymorphisms in antioxidant defense enzymes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Res*. 2006; 66: 1225–1233.
12. Oestergaard M.Z., Tyrer J., Cebrian A., Shah M., Dunning A.M., Ponder B.A., Easton D.F., Pharoah P.D. Interactions between genes involved in the antioxidant defence system and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2006; 95: 525–531.
13. Kang D., Lee K.M., Park S.K., Berndt S.I., Peters U., Reding D., Chatterjee N., Welch R., Chanock S., Huang W.Y., Hayes R.B. 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; 16: 1581–1586.
14. Udler M., Maia A.T., Cebrian A., Brown C., Greenberg D., Shah M., Caldas C., Dunning A., Easton D., Ponder B., Pharoah P. Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3015–3023.
15. Yi J.F., Li Y.M., Liu T., He W.T., Li X., Zhou W.C., Kang S.L., Zeng X.T., Zhang J.Q. Mn-SOD and CuZn-SOD polymorphisms and interactions with risk factors in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010; 7: 4738–4746.
16. Han L., Lee S.W., Yoon J.H., Park Y.G., Choi Y.J., Nam S.W., Lee J.Y., Wang Y.P., Park W.S. Association of SOD1 and SOD2 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population. *APMIS*. 2012; 10: 463–466.
17. Ergen H.A., Narter F., Timirci O., Isbir T. Effects of manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism on prostate cancer: a case-control study. *Anticancer Res*. 2007; 27 (2): 1227–1230.
18. Sobkowiak A., Lianeri M., Wudarski M., Lacki J.K., Jagodzinski P.P. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland. *Clin. Rheumatol*. 2008; 27: 827–831.
19. Olson S.H., Carlson M.D., Ostrer H., Harlap S., Stone A., Winters M., Ambrosone C.B. Genetic variants in SOD2, MPO, and NQO1, and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 93: 615–620.
20. Liu G., Zhou W., Wang L.I., Park S., Miller D.P., Xu L.L., Wain J.C., Lynch T.J., Su L., Christiani D.C. MPO and SOD2 polymorphisms, gender, and the risk of non-small cell lung carcinoma. *Cancer Lett*. 2004; 214: 69–79.
21. Semenova N.A., Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Dmitrieva A.I., Chechina O.E., Bychkov V.A., Moiseenko I.P. *Byulleten' sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian medicine*. 2009; 3: 64–69.
22. Maikopova E.V., Alimova F.K., Podol'skaya A.A., Kravtsova O.A. *Dnepropetrovsk – Dnepropetrovsk*. 2011; 4: 6–9.
23. Nozik-Grayck E., Suliman H.B., Piantadosi C.A. Extracellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005; 37: 2466–2471.
24. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Marklund S., Heegaard N.H., Steffensen R., Sillesen H., Jensen G., Nordestgaard B.G., Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2004; 109: 59–65.
25. Stokov I.A., Bursa T.R., Zotova E.V., Ametov A.S. *Genetika i patogenez oslozhnenii – Genetics and pathogenesis of effects*. 2003; 2: 3–5.
26. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J.P., Kleeberger S.R., Kauffmann F. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res*. 2005; 39: 1345–1350.
27. Zhou X.F., Cui J., DeStefano A.L., Chazaro I., Farrer L.A., Manolis A.J., Gavras H., Baldwin C.T. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension. *Dis Markers*. 2005; 21: 3–7.
28. Ahn J., Nowell S., McCann S.E., Yu J., Carter L., Lang N.P., Kadlubar F.F., Ratnasinghe L.D., Ambrosone C.B. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15 (6): 1217–1222.
29. Vyalykh E.K., Solodilova M.A., Bushueva O.Yu. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2012; 8: 3–7.
30. Ravn-Haren G., Olsen A., Tjønneland A., Dragsted L.O., Nexø B.A., Wållin H., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Vogel U. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 820–825.
31. Hamanishi T., Furuta H., Kato H., Doi A., Tamai M., Shimomura H., Sakagashira S., Nishi M., Sasaki H., Sanke T., Nanjo K. 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: 2455–2460.
32. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., Hiki Y., Miyashita Y., Nishioka M., Fujimoto K., Sakuma T., Ohashi T., Fukuda K., Eto Y., Tajima N. 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; 6 (23): 15–21.
33. Arsova-Sarafinowska Z., Matevska N., Eken A., Petrovski D., Banev S., Dzikova S., Georgiev V., Sikole A., Erdem O., Sayal A., Aydin A., Dimovski A.J. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) genetic polymorphism, erythrocyte GPX activity, and prostate cancer risk. *Int. Urol. Nephrol*. 2009; 41 (1): 63–70.
34. Ivanov V.P., Polonikov A.V., Solodilova M.A., Panfilov V.I. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» - Kursk scientific-practical bulletin Human and Health*. 2006; 4: 39–45.
35. Mackness B., Durrington P.N., Mackness M.I. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13: 357–362.
36. Roest M., van Himbergen T.M., Barendrecht A.B., Peeters P.H., van der Schouw Y.T., Voorbij H.A. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37 (3): 187–196.
37. Oliveira S.A., Mansur A.P., Ribeiro C.C., Ramires J.A., Annichino-Bizzacchi J.M. PON1 M/L55 mutation protects high-risk patients against coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2004; 94: 73–77.
38. Rea I.M., McKeown P.P., McMaster D., Young I.S., Patterson C., Savage M.J., Belton C., Marchegiani F., Olivieri F., Bonafe M., Franceschi C. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Exp Gerontol*. 2004; 39 (4): 629–635.
39. Martinelli N., Girelli D., Olivieri O., Cavallari U., Biscuola M., Trabetti E., Friso S., Pizzolo F., Tenuti I., Bozzini C., Villa G., Ceradini B., Sandri M., Cheng S., Grow M.A., Pignatti P.F., Corrocher R. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. *Clin Exp Med*. 2005; 5: 20–30.
40. Gardemann A., Philipp M., Hess K., Katz N., Tillmanns H., Haberbosch W. The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2000; 152: 421–431.
41. Sen-Banerjee S., Siles S., Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene and risk of myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20: 2120–2126.

42. Pati N., Pati U. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects. *Inter. J. Cardiol.* 1998; 66: 165–168.
43. Pauk V.V., Tuktarova I.A., Nasibullin T.R., Zueva L.P., Adel'guzhina A.Kh., Khusnutdinova E.K., Mustafina O.E. *Molekulyarnaya biologiya – Molecular biology.* 2007; 41(4): 601–607.
44. Grdic M., Barisic K., Rumora L., Salamunic I., Tadijanovic M., Grubisic T.Z., Psikalova R., Fregar-Mestric Z., Juretic D. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population. *Croatica chemical acta.* 2008; 81 (1): 105–111
45. Pejin-Grubisa I., Buzadzic I., Jankovic-Orescanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population. *Genetika.* 2010; 42 (2): 235–247
46. Eny K.M., El-Soheymy A., Cornelis M.C., Sung Y.K., Bae S.C. Catalase and PPARGgamma2 genotype and risk of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Lupus.* 2005; 12 (5): 351–355.
47. Suzen H.S., Gucyener E., Sakalli O., Uckun Z., Kose G., Ustel D., Duydu Y. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population. / H Sinan Suzen, Emel Gucyener, Ozgul Sakalli. *Mol Biol Rep.* 2010; 37 (1): 87–92
48. Srinivasan S.R., Li S., Chen W., Tang R., Bond M.G., Boerwinkle E. Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2004; 177 (1): 167–174.

FOR CORRESPONDENCE

Kolesnikova Lyubov' Il'ichna, PhD, professor, corresponding member of RAMS, Director of Scientific Center of Family Health Aspects and Human Reproduction of Siberian Department of RAMS.

Address: 16, Timiryazev Street, Irkutsk, RF, 664003; **tel.:** +7 (3952) 20-76-36; **e-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

Bairova Tat'yana Anan'evna, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Genetics of Scientific Center of Family Health Aspects and Human Reproduction of Siberian Department of RAMS. **Address:** 16, Timiryazev Street, Irkutsk, RF, 664003;

tel.: +7 (3952) 20-73-67; **e-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

Pervushina Oksana Aleksandrovna, postgraduate of the Laboratory of Socially Significant Infections in Human Reproduction of Scientific Center of Family Health Aspects and Human Reproduction of Siberian Department of RAMS.

Address: 16, Timiryazev Street, Irkutsk, RF, 664003; **tel./fax:** +7 (3952) 20-76-36, 20-73-67; **e-mail:** oksana111088@mail.ru