

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И РЕПАРАЦИИ ДНК КАК МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Измайлова С.М.², Ахмадишина Л.З.¹, Измайлов А.А.², Павлов В.Н.², Викторова Т.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, lakhmadishina@gmail.com

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Уфа

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые важнейшие факторы риска развития злокачественных новообразований мочевого пузыря. Основной причиной злокачественной трансформации является взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов. Наиболее значимые факторы: курение, профессиональная экспозиция, повреждение эпителия при хронической инфекции мочевыводящих путей и мочекаменной болезни, генетическая предрасположенность.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетическая предрасположенность, гены биотрансформации ксенобиотиков, гены репарации ДНК, факторы риска: курение, профессиональная экспозиция.

Введение

Опухоли мочевого пузыря составляют около 4.5% всех злокачественных новообразований. На их долю приходится 30-40% опухолей мочеполовой системы, уступая только раку предстательной железы. По данным отечественных авторов в России на конец 2008 года в онкологических учреждениях находилось под наблюдением более 70 тыс. больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, что составляет 51.5 на 100 тыс. населения [Чиссов с соавт., 2009]. В 1999-2009 гг. заболеваемость раком мочевого пузыря на 100 000 населения в РФ возросла с 8,10 до 9,34 (+ 15,3%) [Аполихин с соавт. 2011]. Смертность населения России от опухолей мочевого пузыря в 2009 г. составила 22.6% [Аполихин с соавт., 2011]. Наиболее часто заболевание отмечается в возрасте 50-70 лет [Stenzl et al., 2010].

Большинство исследователей отмечают преимущественное поражение РМП мужчин (соотношение больных мужчин и женщин составляет 2.6:1) [Jemal et al., 2005; Cardenas-Turananzas et al., 2006; McGrath et al., 2006].

Патогенез рака мочевого пузыря

Опухолевая трансформация эпителия мочевого пузыря – многостадийный процесс. Он начинается в одной эпителиальной клетке. На стадии инициации под действием канцерогенов накапливаются необратимые структурные изменения ДНК, приводящие к одной или нескольким мутациям, которые затем реализуются в изменении фенотипа клетки.

На второй стадии канцерогенеза – промоции – трансформированная клетка подвергается воздействию промотора, стимулирующего пролиферацию. Главным генетическим механизмом, с помощью которого промоторы превращают нормальные клетки в опухолевые, являются усиление экспрессии протоонкогенов и подавление экспрессии генов супрессоров опухолевого роста. Многие протоонкогены кодируют белки, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку. Протоонкогены часто вовлечены в пути передачи сигнала и в регуляцию митоза, обычно через свои белковые продукты. После активации, которая происходит из-за мутации самого протоонкогена или других генов, протоонкоген становится онкогеном и может вызвать развитие опухоли [Todd

and Wong, 1999]. Другая группа генов, вовлеченных в канцерогенез, называется супрессорами опухолей. Эти гены контролируют синтез белков, которые могут обнаруживать и восстанавливать повреждения ДНК. Таким образом, супрессоры опухолей способны останавливать деление в контрольных точках, даже если имеется мутация протоонкогена и активный онкоген дает сигналы к пролиферации.

Рак мочевого пузыря (РМП) относится к злокачественным эпителиальным опухолям, из которых наиболее часто встречается переходноклеточная карцинома, составляющая более 90% опухолей этой локализации. Реже встречаются аденокарцинома и низкодифференцированный рак, на долю которых приходится до 10% [Аль-Шукри С.А. с соавт., 2009]. РМП представляет собой опухоль, обладающую высокой способностью, как к рецидиву, так и прогрессированию после проведенного лечения. В генезе переходноклеточного рака ведущая роль принадлежит камбиальным элементам переходного эпителия, которые превращаясь из нормальных клеток в опухолевые, могут сохранить определенную способность к созреванию. В переходноклеточном раке они достигают разной степени дифференцировки.

Опухоли мочевого пузыря условно делят на две большие группы – поверхностные и мышечно-инвазивные опухоли [Глыбочко с соавт., 2009].

Если новообразования мочевого пузыря не достигают глубины мышечного слоя, то они относятся к мышечно-неинвазивному (поверхностному) раку. При вовлечении в процесс мышечной оболочки или в случаях более глубокого распространения опухолевой массы речь идет о мышечно-инвазивной форме РМП [Коган, 2009].

Метастазирует РМП лимфогенным и гематогенным путем. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы, печень, легкие и кости [Шипилов, 1983; Фигурин, 2003]. Степень зрелости опухолей РМП определяет клиническое течение, прогноз заболевания, а также метод лечения [Vorhan et al., 2003].

Факторы риска развития рака мочевого пузыря

Известно, что важнейшей причиной развития злокачественной трансформации является взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, т.е. влияние неблагоприятных условий на генетически предрасположенный организм [John et al., 2006]. Среди факторов риска развития РМП наиболее значимым является курение. Согласно статистике, среди заболевших РМП курению подвержены 50% мужчин и 31% женщин. Риск

этой опухоли у курильщиков напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [Brennan et al., 2000]. Высокий риск РМП отмечается у лиц, начавших курить в молодом возрасте, а также и у тех, кто подвергался пассивному курению в детстве [Bjerregaard et al., 2006].

Вторым важным фактором риска развития опухоли мочевого пузыря является профессиональная экспозиция. Еще в 1895 г. L. Rehn сообщил об обнаружении у 3 из 45 рабочих химической промышленности папиллярных опухолей мочевого пузыря [Donat and Herr, 1997]. В работах ряда авторов установлена повышенная частота данной патологии среди рабочих, задействованных на производстве анилиновых красителей [Имянитов, Хансон, 2003; Дутов, 2007; Jung, Messing, 2000]. Высокий риск развития РМП выявлен у работников различных отраслей промышленности: полиграфической, химической, красильной, резиновой, нефтяной, кожевенной [Танахо, Маканинча, 2005; Jung, Messing, 2000; Pashos et al., 2002]. К группе риска РМП относят и водителей различных видов транспорта.

Одним из наиболее значимых звеньев в патогенезе профессионального РМП является контакт с канцерогенами из группы ариламинов. Канцерогенным действием обладают конечные метаболиты ароматических аминов. Было также установлено, что большое сходство с конечными метаболитами ароматических аминов имеют некоторые вещества, попадающие в организм человека с пищей, а также через легкие и кожу. Эти вещества обезвреживаются в печени и выделяются с мочой, но не в свободном состоянии, а в виде эфиров серной и глюкуроновой кислот. Поэтому важное патогенетическое значение приобретает застой мочи в мочевом пузыре и длительный контакт уротелия с канцерогенами. Кроме того, имеет значение состав и кислотность мочи, так как в щелочной среде активность канцерогенных веществ увеличивается [Garcia-Closas et al., 2005].

Следующим важным фактором риска развития опухоли мочевого пузыря является повреждение эпителия при хронической инфекции мочевыводящих путей [Samaras et al., 2010] и мочекаменной болезни. Показано, что многие из условно-патогенных бактерий, активирующихся вследствие хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощнейшими канцерогенами [Прохорова, 2007; Yu et al., 2002].

Еще одним важным фактором риска рака мочевого пузыря может быть прием некоторых лекарственных средств. Так, терапия

цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов заметно увеличивает вероятность возникновения переходно-клеточных форм рака мочевого пузыря, что, по-видимому, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря [Воробьев, Тюляндин, 2008]. К лекарственным средствам с доказанной канцерогенной активностью у человека относится и фенацетин, производное анилина [Воробьев, 2005].

Известно, что 70-80% злокачественных новообразований возникают под действием неблагоприятных факторов окружающей среды. Отмечено увеличение уровня онкологической заболеваемости и смертности в промышленном районе Уфы, предприятия которого производили выбросы в атмосферный воздух сернистого газа (SO₂), угарного газа (CO), аммиака (NH₃), сероводорода (H₂S), фенола, ПАУ [Шарафутдинова, Сабирова, 1996]. И.Д. Загрязнение окружающей среды вызывает увеличение нагрузки на элиминирующую функцию почек и мочевыводящих путей, что является ещё одним фактором риска развития рака мочевого пузыря. По данным ряда исследований, развитие саркомы мочевого пузыря связано с воздействием некоторых природных веществ и промышленных выбросов, в частности мышьяка [Lamm et al. 2004].

Важным фактором риска развития опухоли является генетическая предрасположенность. Было

установлено множество генетических и эпигенетических изменений, которые прямо или косвенно способствуют формированию опухоли мочевого пузыря.

К изменению функциональной активности белков, задействованных в канцерогенезе, в определенных условиях могут предрасполагать генетические полиморфные варианты [Воробьев, Тюляндин, 2008]. В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям, влияние генетического полиморфизма на фенотип выражено менее отчетливо. Являясь в основном нейтральными, полиморфизмы меньше подвергаются естественному отбору, поэтому их частота в популяции нередко весьма значительна. С другой стороны, генетические полиморфизмы далеко не всегда проявляются как нейтральные мутации. Значительно чаще полиморфные варианты приводят к появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, следовательно, изменяют их функциональную активность. При этом известно, что различные аллельные варианты генов в зависимости от географических условий, этнической принадлежности могут предрасполагать, либо, напротив, препятствовать проявлению того или иного заболевания. [Алтухов и Салменкова 2002; Бочков, 2002; Баранов, 2004; Пальцев, 2004].

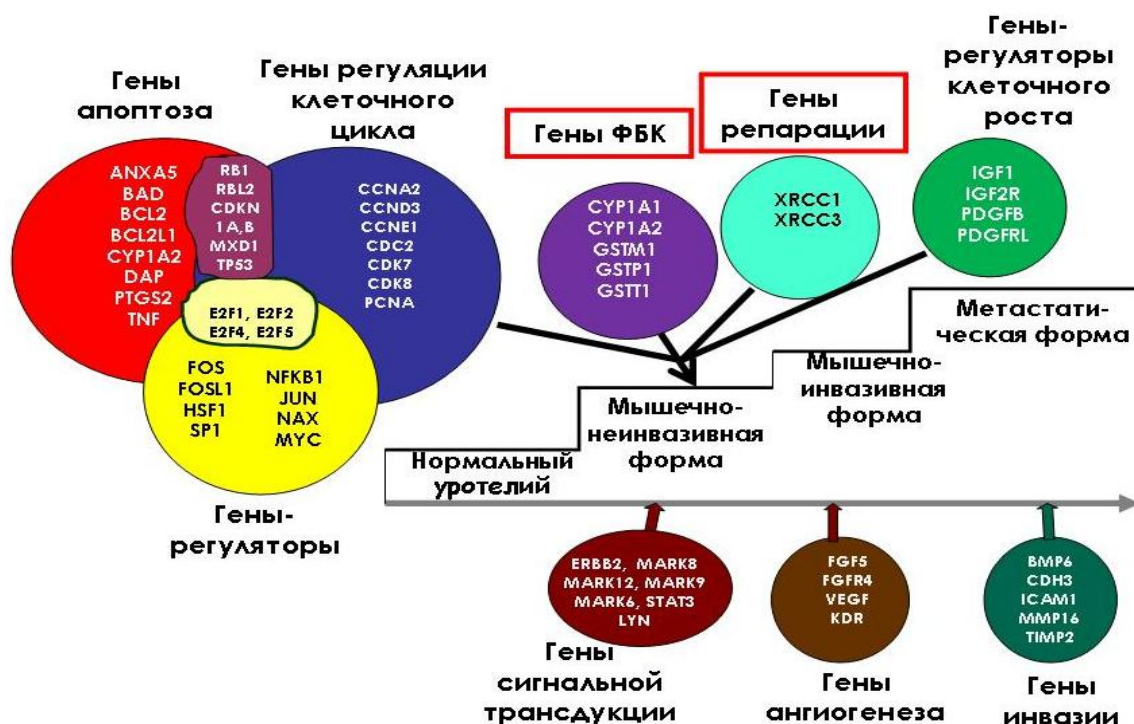


Рис1. Генетические системы, участвующие в канцерогенезе рака мочевого пузыря

В данном обзоре мы рассмотрим роль некоторых генов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК в развитии злокачественных новообразований. На сегодняшний день дискутируется вопрос о том, что в процесс малигнизации вовлечены почти все генетические системы: гены эмбрионального развития, регуляции клеточного цикла, гены-регуляторы клеточного роста, апоптоза, регуляторы транскрипции, сигнальной трансдукции, ангиогенеза и т.д. (Рис. 1).

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков являются модификаторами главных генов онкогенеза. Согласно современным представлениям, в основе многообразных механизмов токсического действия химических веществ лежит их способность нарушать фундаментальные биохимические процессы, составляющие основу жизнедеятельности: биосинтез белка, тканевое дыхание, окислительное фосфорилирование, метаболизм ксенобиотиков, перекисное окисление липидов [Кошкина, 2003; Кочетова с соавт., 2008].

Биотрансформация ксенобиотиков является многоступенчатым процессом, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации.

Первый этап обеспечивается семейством ферментов цитохромов Р450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкогольдегидрогеназами и альдегиддегидрогеназами [Райс и Гуляева, 2003]. Цитохромы семейства Р450 участвуют в метаболизме множества липофильных, биологически активных ксенобиотиков, к которым относится большое количество фармацевтических препаратов и токсичных веществ окружающей среды. Главная функция этих ферментов – превращение соединений в электрофильные метаболиты [Downie et al., 2005].

Цитохром Р450 обеспечивает монооксигенирование, т.е. внедрение активированного кислорода непосредственно в молекулу субстрата, что приводит к образованию окисленного, более гидрофильного продукта и молекулы воды. В организме млекопитающих они выполняют две важнейшие функции: окислительную биотрансформацию эндогенных липофильных молекул – эндобиотиков (стероидов, арахидонатов, ретиноидов) и биотрансформацию поступающих извне химических соединений (ксенобиотиков), которые не являются участниками нормального биохимизма клеток, с целью их

элиминации [Ляхович с соавт., 2005]. Обеспечивая утилизацию кислорода для биотрансформации химических соединений, цитохром Р450-зависимые монооксигеназы в определенных условиях способны к генерации активных форм кислорода (АФК), а также других короткоживущих молекул (оксид азота), запуская, тем самым, одну из основных прооксидантных систем клетки [Сибиряк с соавт., 2003].

Ферменты системы цитохрома Р450 участвуют в метаболизме ряда канцерогенных веществ, а именно: ПАУ, гетероциклических аминов, ариламинов, нитрозоаминов, афлатоксинов, стероидов и т.д. и являются наиболее изученными [Zhou et al., 2009]. Канцерогенный эффект ПАУ или других соединений является результатом взаимодействия между метаболическими процессами, ведущими к активации или детоксикации канцерогенных веществ с одной стороны, и индивидуальной способности организма накапливать поврежденную ДНК, с другой. Имеются данные о том, что монооксигенирование ксенобиотиков не всегда сопровождается их детоксикацией, а наоборот, может приводить к биоактивации различных ксенобиотиков (ПАУ, азобензолы, ароматические амины, толуол, анилин) с дальнейшим их превращением в высокотоксичные метаболиты. Последние, в свою очередь, способны изменять активность редокс-чувствительных внутриклеточных регуляторных белков и факторов транскрипции, непосредственно связываться с нуклеиновыми кислотами и проявлять генотоксичность.

Независимо от структуры и хромосомной локализации, цитохромы Р450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные изоформы Р450 постоянно продуцируются клеткой. В отличие от конститутивных форм, экспрессия индуцибельных ферментов может контролироваться химическими соединениями.

В настоящее время у человека описано 18 семейств генов цитохрома Р450, включающих 44 подсемейства. Суперсемейство генов цитохрома Р450 (*CYP*) представлено 57 функционально активными генами и 58 псевдогенами, локализованными на различных хромосомах [Ляхович с соавт., 2005]. Энзимы первых 3-х семейств (*CYP1A1*, *CYP2*, *CYP3*) вовлечены в процесс метаболизма экзогенных соединений, тогда как остальные семейства участвуют, главным образом, в преобразовании эндобиотиков [Hukkanen, 2002], хотя данная специализация не абсолютна [Сибиряк с соавт., 2003].

Семейство *CYP1* представлено 3 генами *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* [Hukkanen J., 2002]. Ген *CYP1A1* (арилгидрокарбонкарбоксилаза) расположен на 15-й хромосоме в локусе 15q22-q24. Размер гена 25 т.п.н.

[Bartsch et al., 2000]. Повышенная экспрессия гена *CYP1A1* наблюдается в легких [Chang et al., 2007], в коже и в двенадцатиперстной кишке [McDonnell et al., 1992; Haag et al., 2002; Paine et al., 2006]. Как и многие другие представители семейства цитохромов P450, ген *CYP1A1* является высоко полиморфным – на сегодняшний день известно 15 аллельных вариантов (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>). Наличие полиморфных вариантов в гене *CYP1A1* может приводить к изменению ферментативной активности CYP1A1, что, в свою очередь, модулирует риск развития различных мультифакториальных заболеваний. Известно, что замена *Ile462Val* (*A2454G*, rs 1048943) гена *CYP1A1* затрагивает каталитический центр фермента. В результате продуцируется фермент, активность и индуцибельность которого почти в 2 раза выше, чем у фермента без замены [Zhang et al., 1996; Persson et al., 1997]. Вероятно, повышение ферментативной активности CYP1A1 может приводить к накоплению в клетке активных токсических веществ. Вопрос о каталитической активности фермента, однако, до сих пор остается дискуссионным, поскольку по экспериментальным данным других авторов полиморфизм в этой области не изменяет активность энзима *in vitro*, но может быть связан с другими функциональными полиморфизмами, например в регуляторной области [Bartch . et al, 2000].

Цитохром P450 1A1 осуществляет биоактивацию следующих прооксидантов и проканцерогенов: бенз[а]пирена и ПАУ, которые в значительном количестве присутствуют в табачном дыме [Carroll et al., 2005; Chae et al., 2005]. Транскрипционная активность гена *CYP1A1* опосредуется взаимодействием поллютантов окружающей среды и химических веществ с арилгидрокарбонным рецептором (Ah-рецептор) с последующей транслокацией в ядро и формированием димера, который далее взаимодействует с XRE-элементом (xenobiotic-responsive element) [Androutsopoulos et al., 2009]. Таким образом, ПАУ являются типичными индукторами *CYP1A1*.

Позднее был найден еще более мощный индуктор *CYP1A1* - 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин, способный из-за высокой аффинности к Ah-рецептору вызывать индукцию в дозах, на порядок меньших, чем для других ПАУ [Zhou, et al., 2009]. Показано, что индивидуумы с более высоким уровнем фермента или его более индуцибельной формой могут быть более чувствительны к действию канцерогенов, присутствующих в табачном дыме [Zhou et al., 2009].

В 3' фланкирующей области этого же гена описан тесно сцепленный с предыдущим полиморфный вариант *T3801C*, также приводящий к повышению

активности фермента [Smith et al, 2001]. По литературным данным сцепленные аллели полиморфных локусов *A2454G* и *T3801C* гена *CYP1A1* ассоциированы с повышенным риском развития рака легкого [Bartsch, 2000; Hung et al., 2003], рака прямой кишки [Sivaraman et al., 1994], рака молочной железы [Ambrosone et al.; 1995; Taioli et al.; 1995; Hefler et al. 2004], рака предстательной железы [Berndt S.I. et al., 2007], рака мочевого пузыря [Grando et al., 2009; Öztürk et al., 2011].

Ещё одним представителем семейства *CYP1* является ген *CYP1A2*, который, в отличие от *CYP1A1*, конститутивно экспрессируется в печени и составляет 15% всех цитохромов печени экспериментальных животных и человека и, следовательно, метаболизирует многие химические соединения без индукции [Гуляева с соавт., 2000]. CYP1A2 активизирует многие ариламины, ассоциируемые с РМП у работников, занятых в производстве химических красителей. Фермент CYP1A2 также метаболически активизирует 4-(метилнитрозамин)-1-(3-пиридил)-1-бутанол, нитрозамин-производный табака. Высокая концентрация ферментов CYP1A1 и CYP1A2 также имеет место в легких курильщиков из-за индукции ПАУ, присутствующих в табачном дыме.

Субстратами для CYP1A2 являются гетероциклические амины, ариламины и нитрозоамины, пищевые мутагены, афлатоксин В1, ПАУ. В последнее время появились доказательства участия этого фермента в метаболизме эндогенных соединений, в том числе стероидов. Цитохром P450 1A2 играет основополагающую роль в метаболизме многих лекарственных препаратов (клозапин, кофеин, парацетамол, фенацетин, теофиллин и т.д.) и нейротоксинов [Zhou et al., 2009]. Метаболическая активация ариламинов осуществляется в два этапа. На первом происходит N-гидроксилирование *CYP1A2*, за тем следует O-этерификация, катализируемая N-ацетилтрансферазой. Кроме того, цитохром P450 1A2 определяет эстрогенное воздействие на организм, поскольку отвечает за метаболизм 17β-эстрадиола и эстрогена [Yamazaki et al., 1998; Rendic, 2002].

Ген *CYP1A2* находится на 15-й хромосоме в локусе 15q22, состоит из 7 экзонов и 6 интронов и имеет более 40 однонуклеотидных замен. Размер гена – 7.8 т. п. н. Ферменты CYP1A2 и CYP1A1 имеют 71% гомологии последовательности аминокислот и, соответственно, перекрывающуюся субстратную специфичность [Zhou et al., 2009].

Индивидуальные различия в уровне *CYP1A2* опосредуются наличием генетического полиморфизма гена *CYP1A2*. Первоначально описывалось 4 полиморфных локуса гена *CYP1A2*: A (*G-3860A*), B (*T-2467delT*), C (*T-739G*) и D (*C-163A*), которые впоследствии получили наименование *CYP1A2*1B*, *1D*,

1E, и *1F*, соответственно [Sachse et al., 2003]. В последующих работах были выявлены и другие олигонуклеотидные замены и высказано предположение, что наиболее функционально значимыми являются только два: *CYP1A2*1D* и *CYP1A2*1F* [Sachse et al., 2003; Zhou et al., 2009]. Установлено, что полиморфизм *C-163A* (rs 762551) 1-го интрона гена *CYP1A2* (*CYP1A2*1F*) приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности. Что же касается других вариантов этого гена, в частности *CYP1A2*1D* (*T-2467delT*, rs 35694136), то их функциональная значимость не достаточно ясна. По данным Sachse С. (1999) выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена *CYP1A2* с риском развития РМП и толстого кишечника, что указывает на вовлеченность этого фермента в патогенез заболеваний, индуцированных канцерогенами [Sachse С., 1999]. Среди европейцев чаще обнаруживались два сцепленных полиморфных варианта: *C-163A* (*CYP1A2*1F*) и *T-2467delT* (*CYP1A2*1D*), что позволяет проводить рутинное генотипирование данного гена [Sachse et al., 2003]. Главная функция следующего этапа метаболизма ксенобиотиков заключается в детоксикации и нейтрализации активированных соединений. В реакциях принимают участие глутатион-S-трансферазы, глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы, метилтрансферазы и другие. Большинство из этих ферментов находятся в гиалоплазме, часть из них локализована в мембранах эндоплазматического ретикулума и митохондрий.

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) - ферменты, которые повсеместно распространены в природе и были найдены практически у всех живых организмов. Основная функция глутатионтрансфераз - защита клеток от ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов посредством их восстановления. [Carroll et al., 2005]. Во-первых, GSTs катализируют конъюгацию редуцированного глутатиона (GSH) с соединениями, которые содержат электрофильный центр посредством образования связи между сульфатной группировкой GSH и субстратом. Во-вторых, некоторые глутатион-S-трансферазы эффективно осуществляют глутатион-зависимое восстановление органических гидрофобных гидроперекисей с большим объемом молекулы: гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, мононуклеотидов, ДНК. В-третьих, эти ферменты осуществляют некоторые некаталитические функции, связанные с нейтрализацией канцерогенов, внутриклеточным транспортом широкого спектра гидрофобных лигандов и моделированием путей передачи внутриклеточного сигнала [Sherratt and Hayes, 2002].

Глутатион-S-трансферазы представляют сложную группу протеинов, которую принято подразделять на 2 подсемейства. В первое подсемейство входят цитозольные или растворимые GSTs, которых у человека было идентифицировано по крайней мере 16. По биохимическим характеристикам их объединяют в 8 классов: альфа (α), мю (μ), пи (π), сигма (σ), тета (τ), зета (ζ), омега (ω), каппа (κ). К GST μ и GST π семействам ферментов принадлежат, соответственно, GSTM1 и GSTP1. Членами второго подсемейства являются менее изученные микросомальные трансферазы [Sherratt and Hayes, 2002].

Ген глутатион-S-трансферазы класса мю (μ) локализован в 1-ой хромосоме в локусе 1p13.3 и представлен пятью генными локусами: *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* и *GSTM5*. Ген *GSTM1* экспрессируется в высокой степени в печени, а также в легких. Локус *GSTM1* имеет 3 аллельные формы: не функциональный нулевой аллель (делеция 10 т. п.н.) и 2 аллеля (*GSTM1*A* и *GSTM1*B*), которые отличаются парой нуклеотидов в 7-ом экзоне. Доказано, что нулевой аллель гена *GSTM1* возник в результате неравного кроссинговера [Pearson et al., 1993]. Установлено значительное превышение частоты гомозигот по делеции гена *GSTM1* при эндометриозе [Баранов с соавт., 2000], некоторых онкологических заболеваниях [Mo et al., 2009]. Наличие делеции гена *GSTM1* рассматривается как фактор риска развития ряда злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы [Имянитов и Хансон, 2003], рак пищевода, рак легкого [Пальцев, 2004], рак желудка [Tamer et al., 2005], рак простаты [Lavender et al., 2009; Souiden et al., 2010; Steinbrecher et al., 2010], рак мочевого пузыря [Golka et al., 2009; Lin et al., 2009].

Ye et al. (2006) провели мета-анализ 130 исследований рака лёгкого и показали, что риск развития этого заболевания изменяется в пределах 1.18-1.22, в зависимости от статистической модели при нулевом генотипе гена *GSTM1*, а Gonlugur et al. (2006) нашли ассоциацию с низкой выживаемостью среди этой группы больных [Ye et al., 2006; Gonlugur et al., 2006]. Mo et al. (2009) в результате проведённого мета-анализа выборки больных (N=4564) и здоровых индивидов (N=5464), выявили повышенный риск развития рака простаты у носителей нулевого генотипа гена *GSTM1* (суммарное значение OR = 1.33) [Mo et al., 2009].

Кроме того, наличие нулевого генотипа гена *GSTM1* ассоциировано с повышенной индивидуальной чувствительностью к химическим веществам промышленного производства [Викторова с соавт., 2004]. Присутствие нулевого генотипа по генам *GSTT1* и *GSTM1* ассоциируется с повышенной чувствительностью клеток человека к

блеомицину [Tuimala et al., 2002]. Однако следует отметить, что на чувствительность клеток к блеомицину, который индуцирует повреждения оснований и разрывы ДНК, также оказывают влияние блеомицин-гидролаза, цистеин-протеаза с экзопептидазной активностью и N-ацетилтрансферазы [Засухина, 2005].

Подсемейство генов *GSTP* состоит из одного представителя - гена *GSTP1*, локализованного на 11-ой хромосоме (11q13). Ген содержит 7 экзонов и кодирует белок длиной в 210 аминокислотных остатков [Kamada et al., 2007]. Ген *GSTP1* преимущественно экспрессируется в легких, сердце и в плаценте [Sherratt and Hayes, 2002].

Впервые полиморфизм гена *GSTP1* был описан в 1990 г. [Board et al., 1990]. Транзиция А на G в 313-ом положении в 5-ом экзоне гена, которая затрагивает последовательность ДНК, кодирующую сайт связывания фермента с определенными субстратами, и приводит к замене изолейцина (Ile) на валин (Val) в аминокислотной последовательности белка, и таким образом ведет к изменению активности фермента [Li et al., 2006].

Обнаружено, что фермент *GSTP1* обязательно присутствует в опухолевых тканях. В этой связи существует предположение, что этот фермент может играть значительную роль в этиологии злокачественных новообразований [Ishii et al., 2001]. Высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* был обнаружен в тканях, на которые внешняя среда оказывает наибольшее влияние (эпителий легкого, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта), поэтому в случае низкой фенотипической активности *GSTP1* эти ткани являются зоной риска развития патологического процесса [Harties et al., 1997; Nelson et al., 2001; Ma et al., 2003].

Представляется очевидным, что в развитии онкопатологии имеет значение баланс активности различных глутатион-S-трансфераз, поскольку они имеют перекрывающуюся субстратную специфичность, и некоторые из них полиморфны [Ляхович с соавт., 2005]. В связи с этим риск онкопатологии, связанный с нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1*, может снижаться за счет активности других GSTs. Возможный механизм опухолевой трансформации клеток на фоне высокого уровня нулевых генотипов *GSTT1* и *GSTM1* состоит в следующем: функционально неполноценные ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков – глутатион-S-трансферазы $\theta 1$ и $\mu 1$, способствуют накоплению большого количества активированных канцерогенов. В результате этого образуются ДНК-аддукты, которые вызывают повреждения ДНК, не подвергающиеся репарации [Miller et al., 2002]. Показано, что в клетках, поврежденных эпоксидами

диола бензпирена, возникает мутация в гене p53. За счет снижения белковой функции исчезает способность гена p53 останавливать клеточный цикл для свершения репарационных процессов [Копнин, 2007; Горбунова и Имянитов, 2007], что в дальнейшем приводит к повреждению клетки и канцерогенезу.

Гены репарации ДНК

Повреждения в ДНК могут приводить к изменению кодирующей последовательности генов и формированию мутантного генотипа. В клетке имеется двойной контроль, предотвращающий развитие мутационного процесса. Это системы, обеспечивающие репарацию ДНК, либо системы, индуцирующие гибель измененной клетки, в случае многочисленных повреждений ДНК (апоптоз, некроз) [Bernstein et al., 2002]. Нарушения в репарационных процессах приводят к накоплению повреждений в ДНК. В случае сбоя в системе, контролирующей и запускающей апоптоз, может происходить формирование жизнеспособного мутагенного генотипа. Повреждения такого рода уже не исправляются и воспроизводятся в процессе репликации, в геноме накапливаются мутации, что может приводить к трансформации клетки в опухолевую. Таким образом, одним из важных факторов подавления канцерогенеза является репарация ДНК.

Считается, что в клетках существует пять основных способов восстановления целостности структуры ДНК. Каждый путь репарации ДНК нацелен на исправлении определенных типов повреждений. Но даже такой многоступенчатый контроль сохранения генома не исключает появление мутаций. Баланс между целостностью генома, с одной стороны, и закрепившимися мутациями необходимыми для адаптации организмов к окружающей среде - с другой, поддерживается эффективностью систем репарации [Суханова с соавт., 2004].

Одним из механизмов репарации ДНК является эксцизионная репарация азотистых оснований, в результате которой исправляются повреждения ДНК, вызванные разнообразными эндогенными и экзогенными факторами.

Удаление большинства форм поврежденных оснований инициируется действием специфического класса репарационных ферментов, называемых ДНК-гликозилазами, которые катализируют гидролиз N-гликозильных связей между поврежденным или неправильно спаренным основанием и сахарофосфатным остовом ДНК [Королев, 2005]. В результате этой реакции из ДНК удаляется основание в свободной форме. Различные

механизмы репарации действуют на специфичные типы повреждений ДНК, в каждом процессе задействовано большое количество молекул [Sanyal et al., 2004].

Известно, что в организме человека были найдены ферменты, кодируемые более чем 100 генами, участвующими в 4 основных механизмах репарации ДНК [Sanyal et al., 2004; Rybicki et al., 2004]. В настоящее время не вызывает сомнений, что предрасположенность к злокачественным новообразованиям и опухолевая прогрессия могут модифицироваться аллельными полиморфизмами генов репарации [Shen et al., 2003]. Гены репарации во многом определяют индивидуальную токсико-генетическую чувствительность к воздействию факторов внешней среды.

В генах репарации ДНК идентифицированы сотни полиморфных вариантов, однако их роль в развитии онкологических заболеваний остаётся пока не раскрытой [Manuqueeta et al., 2006]. Одним из наиболее изучаемых генов системы репарации ДНК является ген *XRCC1* (х-gay cross-complementing group 1), который был обнаружен при изучении репарации ДНК в клетках яичника EM9 у японских хомячков [<http://www.pyunny.ru/polymorphism/research-pinni/90.html>].

Ген *XRCC1* расположен на 19-ой хромосоме в локусе 19q13.2, состоит из 17 экзонов и кодирует белок, состоящий из 633 аминокислот [Lindahl et al., 1999] с молекулярным весом 70000 Да [Duell et al., 2001, 2002]. Протяженность гена *XRCC1* составляет 31.9 т. п.н. Продукт гена *XRCC1* является важным компонентом эксцизионной репарации оснований. Он исправляет поврежденные основания и одноцепочечные разрывы, вызванные ионизирующей радиацией и алкилирующими агентами. В комплексе с ДНК-полимеразой β он заполняет однонуклеотидные бреши, образовавшиеся после удаления поврежденного азотистого основания. Bhattacharyya and Banerjee (2001) обнаружили, что *XRCC1* взаимодействует с укороченной ДНК-полимеразой β , которая экспрессируется на ранних стадиях развития рака прямой кишки и молочной железы и ингибирует процесс нормальной репарации с участием нативной ДНК-полимеразы β [Bhattacharyya and Banerjee, 2001].

Наиболее хорошо изучены три полиморфных варианта гена *XRCC1*: *C26304T* (*Arg194Trp*), *G839A* (*Arg280His*) находятся в N-терминальном домене, *G28152A* (*Arg399Gln*) - в PARP-присоединяющем домене [Zipprich, 2010].

Замена С на Т в 6-ом экзоне гена *XRCC1* (*C26304T*) приводит к изменению аминокислотной последовательности в кодоне 194 (аргинина на

триптофан) (*rs1799782*). Аллель *194Arg* ассоциирован с пониженной чувствительностью к блеомицину и бензапирену [Zipprich, 2010].

Однонуклеотидная замена G→A в 9-ом экзоне (*G839A*) приводит к замене аргинина на гистидин в кодоне 280 аминокислотной последовательности (*rs25489*). Функциональная значимость полиморфного варианта *G839A* не установлена [Chiang et al., 2010]. Имеются исследования роли данного полиморфизма в развитии рака мочевого пузыря [Wang C. et al., 2008; Wang M. et al., 2010].

Наиболее часто встречающимся полиморфным вариантом 10-го экзона гена *XRCC1* является транзигция гуанилового (G) нуклеотида на адениловый (A) в позиции 28152 (*G28152A*), ведущая к замене аминокислоты аргинин на глутамин (*rs25487*) [Jiang et al., 2010]. Одно из предполагаемых влияний этой замены на функциональную активность фермента *XRCC1* может быть в том, что данная замена может изменять конформацию белка, что влияет на взаимодействие *XRCC1*-белка с PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) [Leng et al., 2005].

Эксцизионная репарация позволяет удалять пиримидиновые димеры, химические аддукторы ДНК, продукты внутриклеточного метаболизма, продукты окисления липидов, алкилирующие реагенты. Одним из основных ферментов, осуществляющих процессы эксцизионной репарации, является APE1 (apurinic/apyrimidinic endonuclease 1), обеспечивающий вырезание AP-сайтов (апуриновых/апиримидиновых), которые возникают при спонтанном гидролизе N-гликозидной связи между пуриновым основанием и сахаром в ДНК. Появление AP-сайтов приводит к потере генетической информации и к мутациям в процессе репликации; кроме того, AP-сайты неустойчивы в щелочной среде, что также может приводить к возникновению одноцепочечных разрывов в структуре ДНК [Scajager, 2003].

Представленные материалы свидетельствуют о большом значении молекулярно-генетических маркеров для лабораторного скрининга злокачественных опухолей мочевого пузыря как инструмента для диагностики, стадирования, прогнозирования клинического течения и выбора тактики лечения рака мочевого пузыря. Вероятно, полиморфизмы генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров при формировании групп риска РМП. Окончательная оценка практической ценности генетических маркеров рака требует

продолжения научных исследований в данном направлении.

Все сказанное определяет актуальность изучения полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК и оценки их взаимосвязи с риском развития злокачественных новообразований мочевого пузыря и особенностями клинического течения данного заболевания.

Литература

- Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А. Полиморфизм ДНК в популяционной генетике //Генетика. 2002. Т. 38. № 9. С. 1173–1195.
- Аль-Шукри С.А., Ткачук В.Н., Волков Н.М., Дубина М.В. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) //Онкология. 2009. №2. С. 78–84.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №1. С.4-10.
- Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб. «Интермедика». 2000. 272 с.
- Баранов В.С. // Экологическая генетика. 2004. №1. С. 22–29.
- Бочков Н. П. Клиническая генетика // Гэотар Медицина. 2002. 448 с.
- Викторова Т.В., Макарова О.В., Корытина Г.Ф. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих нефтехимических производств //Мед. генетика. 2004. №6. С. 275–279.
- Воробьев А.В. Обзор важнейших событий в онкоурологии // Практическая онкология. 2005. Т.6. №1. С. 55–64.
- Воробьев А.В., Тюляндин С.А. Практическая онкоурология: избранные лекции //Изд-во «Центр ТОММ». 2008. 368 с.
- Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Шахпазян Н.К., Захарова Н.Б. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря //Онкология. 2009. №2. С. 56–60.
- Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. 2007. С. 24.
- Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе //Аналитический обзор. ГПНТБ, Новосибирск. 2000. 90 с.
- Дутов В.В. Поверхностный рак мочевого пузыря: результаты лечения можно улучшить. Противоопухолевые препараты после трансуретральной резекции предотвращают развитие рецидивов //Медицинский вестник. 2007. № 41. С. 4–26.
- Засухина Г.Д. Механизмы защиты клеток человека, связанные с генетическим полиморфизмом //Генетика. 2005. Т. № 41, № 4. С. 520–535.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря //Практическая онкология. Т. 4. № 4 2003.
- Коган М.И. Краткие рекомендации //Под ред. Когана М.И. Европейская ассоциация урологов. 2009. С. 7–29.
- Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез //Молекулярная биология. 2007. Т. 41. №2. С. 369–380.
- Королев В. Г. Экзационная репарация поврежденных оснований ДНК. АП-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы //Генетика. 2005. Т.41. №10. С. 1301 – 1309.
- Кочетова О.В., Сафина К.Ф., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов семейства цитохрома Р450 и ферментов антиоксидантной защиты с формированием репродуктивной патологии у работающих //Медицинская генетика. 2008. № 5. С.26–36.
- Кошкина В.С., Антипанова Н.А., Легостаева Т.Б. Врожденные аномалии как показатель мутагенного «груза» в популяции промышленных городов. Здоровье семьи –XXI век: материалы VII Междунар. науч. конф. Пермь. Валета. 2003. С. 96–97.
- Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях //Бюллетень СО РАМН. 2005. Т.118. №4. С. 7–12.
- Пальцев М.А. (под ред.). Введение в молекулярную медицину. М.: Медицина. 2004. 496с.
- Прохорова В.И. Эндогенные факторы риска рака мочевого пузыря /В.И. Прохорова //Материалы 2-го конгр. Рос. Общества онкоурологов. М. 2007. С. 105.
- Райс Р.Х. и Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск. 2003. 203с.
- Сибиряк С.В., Вахитов В.А., Курчатова Н.Н. Цитохром Р450 и иммунная система: факты, гипотезы, перспективы .Уфа. 2003. 211с.

26. Суханова М.В., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. Поли(ADP-рибозо) полимеразы-1 – регулятор белково-нуклеиновых взаимодействий в процессах, возникающих при генотоксическом воздействии //Молекулярная биология. 2004. Т.38. №5. С. 834–847.
27. Танахо Э., Маканич Дж. Урология по Дональду Смиту Под ред. Э. Танахо и Дж. Маканича. Пер. с англ. М., Практика. 2005. 819с.
28. Фигурин К.М. Рак мочевого пузыря //Медицинская газета. 2003. №28. С. 16.
29. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. ФГУ «МНИОИ им. Герцена Росмедтехнологий». 2009. 192 с.
30. Шарафутдинова Н.Х., Сабирова З.Ф. Злокачественные новообразования как причина смерти населения в крупном промышленном городе //Здравоохранение РФ. 1996. №3. С. 27–29.
31. Шипилов В.И. Рак мочевого пузыря. М.: Медицина. 1983. 192с.
32. Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S., Marshall J.R., Vena J.E., Brasure J.R., Laughlin R., Nemoto T., Michalek A.M., Harrington A., Ford T.D., Shields P.G. Cytochrome P4501A1 and postmenopausal breast cancer risk //Cancer. Res. 1995. V. 55. P. 3483–3485.
33. Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 *CYP1A1*: wider roles in cancer progression and prevention //BMC Cancer. 2009. V. 9. P. 187.
34. Bartch H., Nair U., Risch A., Rojas M., Wikman H., Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as modifier of tobacco-related cancer //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. V. 9. P. 3–8.
35. Berndt S.I., Chatterjee N., Huang W.Y., Chanock S.J., Welch R., Crawford E.D., Hayes R.B. Variant in sex hormone-binding globulin gene and the risk of prostate cancer //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. V. 16. P. 165–168.
36. Bernstein C., Bernstein H., Payne C.M., Gareval H. DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathway: fail-safe protection against carcinogenesis //Mutat. Res. 2002. V. 511. P. 145–178.
37. Bhattacharyya N., Banerjee S. A novel role of XRCC1 in the functions of a DNA polymerase beta variant //Biochemistry. 2001. V. 40. P. 9005–9013.
38. Bjerregaard B.K., Raaschou-Nielsen O., Sorensen M., Frederiksen K., Christensen J., Tjonneland A., Overvad K., Chapelon F.C., Nagel G., Chang-Claude J., Bergmann M.M., Boeing H., Trichopoulos D., Trichopoulou A., Oikonomou E., Berrino F., Palli D., Tumino R., Vineis P., Panico S., Peeters P.H., Buenode-Mesquita H.B., Kiemeny L., Gram I.T., Braaten T., Lund E., Gonzalez C.A., Berglund G., Allen N., Roddam A., Bingham S., Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer—in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition //Int J. Cancer. 2006. V. 119. P. 2412–2416.
39. Board P.; Coggan M.; Johnston P.; Ross V.; Suzuki T.; Webb G. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families //Pharm. Therap. 1990. V. 48. P. 357–369.
40. Borhan A., Reeder J.E., O'Connell M.J., Wright K.O., Wheelless L.L., di Sant' Agnese P.A., McNally M.L., Messing E.M. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer //J.Urol. 2003. V. 169. P. 2106–2109.
41. Brennan P., Bogillot O., Cordier S., Greiser E., Schill W., Vineis P., Lopez-Abente G., Tzonou A., Chang-Claude J., Bolm-Audorff U., Jockel K.H., Donato F., Serra C., Wahrendorf J., Hours M., T'Mannetje A., Kogevinas M., Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies //Int. J. Cancer. 2000. V. 86. P. 289–294.
42. Cardenas-Turanzas M., Cooksley C., Pettaway C.A., Sabichi A., Grossman H.B., Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer //Obstet Gynecol. 2006. V. 108. P. 169–175.
43. Carroll W.D., Lenney W., Jones P.W., eStrange, R.C., Child F., Whyte M.C., Primhak R.A., and Fryer A.A. Effects of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 on lung function in asthmatic families //Clin. Exp. Allergy. 2005. V. 35. P. 1155–1161.
44. Chae S.C., Park Y.R., Oh G.J., Lee J.H., Chung H.T. The suggestive association of eotaxin-2 and eotaxin-3 gene polymorphisms in Korean population with allergic rhinitis //Immunogenetics. 2005. V. 56. P. 760–764.
45. Chang, J.T., Chang, H., Chen, P.H., Lin, S.L., Lin, P. Requirement of aryl hydrocarbon receptor overexpression for *CYP1B1* up-regulation and cell growth in human lung adenocarcinomas //Clin. Cancer Res. 2007. V. 13. P. 38–45.
46. Chiang C.C., Tsai Y.Y., Bau D.T., Cheng Y.W., Tseng S.H., Wang R.F., Tsai F.J. Pterygium and genetic polymorphisms of the DNA repair enzymes XRCC1, XPA, and XPD //Mol. Vis. 2010. V. 20. P. 698–704.
47. Donat S.M., Herr H.W. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis In: Urologic oncology. Eds. J.E. Oesterling, J. Richie, W.B.

- Saunders company, Philadelphia. Tokyo. 1997. P. 215–234.
48. Downie D., McFadyen M.C.E., Rooney P.H. Profiling cytochrome P450 expression in ovarian cancer: identification of prognostic markers //Clin. Cancer Res. 2005. V. 11. P. 7369–7375.
 49. Duell E. J., Milikan R. C., Pittman G. S., Winkel S., Lunn R. M., Tse C. K., Eaton A. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer //Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2001. V. 10. P. 217–222.
 50. Duell E.J., Holly E.A., Bracci P. M., Wiencke J.K., Kelsey K.T. A population-based study of the *Arg399Gln* polymorphism in X-ray repair cross-complementing group 1 (*XRCC1*) and risk of pancreatic adenocarcinoma //Cancer research. 2002. V. 62. P. 4630 – 4636.
 51. Garcia-Closas M., Malats N., Silverman D., Dosemeci M., Kogevinas M., Hein D.W., Tardon A., Serra C., Carrato A., Garcia-Closas R., Lloreta J., Castano-Vinyals G., Yeager M., Welch R., Chanock S., Chatterjee N., Wacholder S., Samanic C., Tora M., Fernandez F., Real F.X., Rothman N. NAT2 slow acetylation, *GSTM1* null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses //Lancet. 2005. V. 366. P 649–659.
 52. Golka K., Hermes M., Selinski S., Blaszkewicz M., Bolt H.M., Roth G., Dietrich H., Prager H.M., Ickstadt K., Hengstler J.G. Susceptibility to urinary bladder cancer: relevance of rs9642880 [T], *GSTM1* 0/0 and occupational exposure //Pharmacogenet Genomics. 2009. V. 19. P. 903–906.
 53. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R., Sant'ana Rodrigues I., Matsuda H.M., Fuganti P.E., Gregório E.P., Júnior F.L., de Menezes R.P., de Freitas Rodrigues M.A., de Syllos Cólus I.M. Association between polymorphisms in the biometabolism genes *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* in bladder cancer //Clin.Exp.Med. 2009. V. 9. P. 21–28.
 54. Gonlugur U., Pinarbasi H., Gonlugur T.E., Silig Y. The Association Between Polymorphisms in Glutathione S-Transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) and Lung Cancer Outcome //Cancer Invest. 2006. V. 24. P. 497–501.
 55. Haag M., Leusink-Muis T., Le Bouquin R., Nijkamp F.P., Lugnier A., Frossard N., Folkerts G., Pons F. Increased expression and decreased activity of cytochrome P4501A1 in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma //Arch. Toxicol. 2002. V. 76. P. 621–627.
 56. Harries L.W., Stubbins M.J., Howard G.C., Wolf C.R. Identification of genetic polymorphisms at the glytation S-transferase pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostatic cancer //Carcinogenesis. 1997. V. 18. P. 641–644.
 57. Hefler L.A., Tempfer C.B., Grimm C., Lebrecht A., Ulbrich E., Heinze G., Leodolter S., Schneeberger C., Mueller M.W., Muendlein A., Koelbl H. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of breast carcinoma risk and fibroadenoma risk in Caucasian women //Cancer. 2004. V. 101. P. 264–269.
 58. Hukkanen J. Xenobiotic – metabolizing cytochrome P450 enzymes in human lung // Available from: URL: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514258649/>
 59. Hung R.J., Boffetta P., Brockmoller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Garte S., Haugen A., Hirvonen A., Anttila S., Kalina I., Le Marchand L., London S.J., Rannug A., Romkes M., Salagovic J., Schoket B., Gaspari L., Taioli E. *CYP1A1* and *GSTM1* genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis //Carcinogenesis. 2003. V. 24. P. 875–82.
 60. Ishii T., Matsuse H., Igarashi, Masuda M., Teramoto S., Ouchhi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 //Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2001. V. 280. P. 1189–1195.
 61. Jemal, A., Tiwari R.G., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.J. Cancer statistics, 2005 //CA Cancer J. Clin. 2005. V. 55. P. 10–30.
 62. Jiang Z., Li C., Xu Y., Cai S. A meta-analysis on *XRCC1* and *XRCC3* polymorphisms and colorectal cancer risk //Int. J. Colorectal. Dis. 2010. V. 25. P. 169–180.
 63. Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression //Cancer Control. 2000. V. 7. P. 325–334.
 64. Kamada F., Mashimo Y., Inoue H., Shao C., Hirota T., Shirakawa T., Matsubara Y., Hata A., Tamari M., Suzuki Y. The *GSTP1* gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the *GSTM1* gene is a modifier of the *GSTP1* gene //Int. Arch. Allergy Immunol. 2007. V. 144. P. 275–286.
 65. Lamm S.H., Engel A., Kruse M.B., Feinleib M., Byrd D.M., Lai S., Wilson R. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and

- 30 years of observation //J. Occup. Environ. Med. 2004. V. 46. P. 298–306.
66. Lavender N.A., Benford M.L., Van Cleave T.T., Brock G.N., Kittles R.A., Moore J.H., Hein D.W., Kidd L.C. Examination of polymorphic glutathione S-transferase (GST) genes, tobacco smoking and prostate cancer risk among men of African descent: a case-control study //BMC Cancer. 2009. V. 16. P. 397.
 67. Leng S., Cheng J., Zhang L., Niu Y., Dai Y., Pan Z., Li B., He F., Zheng Y. The association of *XRCC1* haplotypes and chromosomal damage levels in peripheral blood lymphocyte among coke-oven workers //Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2005. V. 14. P. 1295 – 1301.
 68. Li D., Jiao Li., LiY., Doll M.A., Hein D.W., Bondy M.L., Evans D.B., Wolff R.A., Lenzi R., Pisters P.W., Abbruzzese J.L., Hassan M.M. Polymorphisms of cytochrome P450 and N-acetyltransferase genes, smoking, and risk of pancreatic cancer//Carcinogenesis. 2006.V. 27. P. 103–111.
 69. Lin J., Kamat A., Gu J., Chen M., Dinney C.P., Forman M.R., Wu X. Dietary intake of vegetables and fruits and the modification effects of *GSTM1* and *NAT2* genotypes on bladder cancer risk //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009. V. 18. P. 2090–2097.
 70. Lindahl T., Wood R.D. Quality control by DNA repairs //Science. 1999. V. 286. P. 1897–1905.
 71. Ma Q., Lin G., Qin Y., Lu D., Golka K., Geller F., Chen J., Shen J. *GSTP1 A1578G (Ile105Val)* polymorphism in benzidine-exposed workers: an association with cytological grading of exfoliated urothelial cells //Pharmacogenetics. 2003. V. 13. P. 409–415.
 72. Manuguerra M., Saletta F., Karagas M.R., Berwick M., Veglia F., Vineis P., Matullo G. *XRCC3* and *XPB/ERCC2* single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer //Human genome epidemiology review. 2006. V. 164. P. 297–302.
 73. Miller D.P., Liu G., De Vivo I., Wain J.C., Lynch T.J., Su L., Christiani D.C. Combinations of the Variant Genotypes of *GSTP1*, *GSTM1*, and *p53* Are Associated with an Increased Lung Cancer Risk.520 //Cancer Res. 2002. V. 62. P. 2819–2823.
 74. McDonnell W.M., Scheiman J.M., Traber P.G. Induction of cytochrome P450IA genes (*CYP1A1*) by omeprazole in the human alimentary tract //Gastroenterology. 1992. V. 103. P. 1509–1516.
 75. McGrath M., Michaud D.S., De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women //Am. J. Epidemiol. 2006. V. 163. P. 236–244.
 76. Mo Z., Gao Y., Cao Y., Gao F., Jian L. An updating meta-analysis of the *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review //Prostate. 2009. V. 69. P. 662–688.
 77. Nelson Ch. P., Kidd L. C. R., Sauvageot J., Isaacs W. B., De Marzo A. M., Groopman J. D., Nelson W. G., Kensler Th. W. 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. V. 161. P. 103–109.
 78. Öztürk T., Kahraman Ö.T., Toptaş B., Kisakesen H.İ., Çakalır C., Verim L., Öztürk O., İsbir T. The effect of *CYP1A1* and *GSTM1* gene polymorphisms in bladder cancer development in a Turkish population //In Vivo. 2011. V. 25. P.663-668.
 79. Paine M.F., Hart H.L., Ludington S.S., Haining R. L., Rettie A. E. and Zeldin D. C. The human intestinal cytochrome P450 "pie" //Drug Metab Dispos. 2006. V. 34. P. 880–886.
 80. Pashos C.L., Botteman M.F., Laskin B.L., Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, management //Cancer Pract. 2002. V. 10. P. 311–322.
 81. Pearson W.R., Vorachek W.R., Xu S.J., Berger R., Hart I., Vannais D., Patterson D. Identification of class- μ glutathione transferase genes *GSTM1*–*GSTM5* on human chromosome 1p13 //Am. J. Hum. Genet. 1993. V. 53. P. 220–233.
 82. Persson I., Johansson I., Ingelman-Sundberg M. In vitro kinetics of two human *CYP1A1* variant enzymes suggested to be associated with interindividual differences in cancer susceptibility //Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 231. P. 227–230.
 83. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data //Drug. Metab. Rev. 2002. V. 34. P. 83–448.
 84. Rybicki B.A., Conti D.V., Moreira A. DNA Repair gene *XRCC1* and XPD polymorphisms and risk of prostate cancer //Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2004. V.13. P. 23–29.
 85. Sachse C, Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 *CYP1A2* gene tested with caffeine // Clin. Pharmacol. 1999. V. 47. P. 445–449.
 86. Sachse C., Bhambra U., Smith G., Lightfoot T.J., Barrett J.H., Scollay J., Garner R.C., Boobis A.R., Wolf C.R., Gooderham N.J. Polymorphisms in the cytochrome P450 *CYP1A2* gene (*CYP1A2*) in colorectal cancer patients and controls: allele

- frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism //Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. V. 55. P. 68–76.
87. Samaras V., Rafailidis P.I., Mourtzoukou E.G., Peppas G., Falagas M.E. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review //J. Infect. Dev Ctries. 2010. V. 4. P. 267–281.
 88. Sanyal S., Festa F., Sakano S., Zhng Z., Steineck G., Norming U. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer //Carcinogenesis. 2004. V. 25. P. 729–734.
 89. Scyarer O.D. Chemistry and biology of DNA repair //Angew. Chem. Int. Ed: Engl. 2003. 42. P. 2946–2974.
 90. Shen M., Hung R. J., Brennan P. Of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3, XPD interaction with environme. Polymorphisms ntal exposures and bladder cancer risk in a case–control study in Northern Italy //Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2003. V. 12. P. 1234–1240.
 91. Sherratt P.J., Hayes J.D. Glutation–S–transferases Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics //Edited by Ioannides C. John Wiley & Sons, Ltd, UK. 2002. P. 319–352.
 92. Sivaraman L., Leatham M.P., Yee J., Wilkens L.R., Lau A.F., Le Marchand L. CYP1A1 genetic polymorphisms and in situ colorectal cancer //Canser Res. 1994. V. 54. P. 3692–3695.
 93. Smith G.B.J., Harper P.A., Wong J.M.Y. et al. Human Lung Microsomal Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) Activities: Impact of Smoking Status and CYP1A1, Aryl Hydrocarbon Receptor, and Glutathione S–Transferase M1 Genetic Polymorphisms //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001. V. 10. P. 839–853.
 94. Souiden Y., Mahdouani M., Chaieb K., Elkamel R., Mahdouani K. Polymorphisms of glutathione–S–transferase M1 and T1 and prostate cancer risk in a Tunisian population // Cancer Epidemiol. – 2010. V. 34. P.598–603.
 95. Steinbrecher A., Rohrmann S., Timofeeva M., Risch A., Jansen E., Linseisen J. Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010. V. 19. P. 135–143.
 96. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., Jakse G., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Ribal M.J., Sherif A., Witjes J.A. Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle–invasive and metastatic bladder carcinoma //Actas Urol Esp. 2010. V. 34. P. 51–62.
 97. Taioli E., Trachman J., Chen X., Toniolo P., Garte S A. CYP1A1 restriction fragment length polymorphisms is associated with cancer in African–American woman //Cancer Res. 1995. V.55. P. 3757–3758.
 98. Tamer L., Ates N.A., Ates C., Ercan B., Elipek T., Yildirim H., Camdeviren H., Atik U., Aydin S. Glutathione S–transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk //Cell. Biochem. Funct. 2005. V. 23. P. 267–272.
 99. Todd R., Wong D.T. «Oncogenes» //Anticancer Res. 1999. V. 19. P. 4729–4746.
 100. Tuimala J., Szekely G., Gundy S., Hirvonen A., Norppa H. Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic–metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity //Carcinogenesis. 2002. V. 23. P. 1003–1008.
 101. Wang C., Sun Y., Han R. XRCC1 genetic polymorphisms and bladder cancer susceptibility: a meta–analysis //Urology. 2008. V. 72. P. 869–72.
 102. Wang M., Qin C., Zhu J., Yuan L., Fu G., Zhang Z., Yin C. Genetic variants of XRCC1, APE1, and ADPRT genes and risk of bladder cancer //DNA Cell. Biol. 2010. V. 29. P. 303–11.
 103. Yamazaki H., Shaw P.M., Guengerich F.P., Shimada T. Roles of cytochromes P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes //Chem Res Toxicol. 1998. V. 11. P. 659–665.
 104. Yu M.C., Skipper P.L., Tannenbaum S.R. et al. Arylamine exposures and bladder cancer risk //Mutat. Res. 2002. V. 506–507. P. 21–28.
 105. Ye Z., Song H., Higgins J.P.T., Pharoah P., Danesh J. Five glutathione s–transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30, 397 controls: meta–analysis of 130 studies //PLoS Med. 2006. V. 3. P. 0524–0534.
 106. Zhang Z.Y., Fasco M.J., Huang L. et al. Characterization of purified human recombinant cytochrome P4501A1–Ile462 and –Val462: assessment of a role for the rare allele in carcinogenesis //Cancer Res. 1996. V. 56. P. 3926–3933.
 107. Zhou S.–F., Yang L.–P., Zhou Z.–W., Liu Y.–H., Chan E. Insights into the Substrate Specificity, Inhibitors, Regulation, and Polymorphisms and the Clinical Impact of Human Cytochrome P450 1A2 //Journal List. AAPS J. 2009. V. 11. P. 481–494.
 108. Zipprich J., Terry M.B., Brandt–Rauf P., Freyer G.A., Liao Y., Agrawal M., Gurvich I., Senie R., Santella R.M. XRCC1 polymorphisms and breast cancer risk from the New York Site of the Breast Cancer Family Registry: A family–based case–control study // J. Carcinog. 2010. V.9. P. 9–14.

**XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION AND DNA REPARATION GENE POLYMORPHISMS AS
PREDISPOSITION MARKERS FOR BLADDER CANCER DEVELOPMENT**

Izmailova S.M.², Akhmadishina L.Z.¹, Izmailov A.A.², Pavlov V.N.², Viktorova T.V.^{1,2}

¹Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Science Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa,
l.akhmadishina@gmail.com

²Bashkirian Medicine Government University, Ufa,

Resume

In the review we discuss some of the most important risk factors for bladder cancer development. The main cause of malignant transformation is the interaction of genetic and environmental factors. The most important factors are smoking, occupational exposure, epithelium damage in chronic urinary tract infections and kidney stone disease, a genetic predisposition.

Key words: bladder cancer, genetic predisposition, xenobiotic biotransformation genes, DNA reparation genes, risk factors: smoking, occupational exposure.