

УДК 616-071:616-084

**НОВЫЕ ДАННЫЕ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ
ЦИТОЗОЛЬНЫХ ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗ****Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А.***ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, e-mail: receipt@nniigp.ru*

В обзоре приведен анализ отечественных и зарубежных публикаций за последние пять лет, посвященных изучению диагностических возможностей цитозольных глутатион S-трансфераз (GST). Многочисленность печатных работ, посвященных этому вопросу, свидетельствуют, что исследования GST не утратили своей актуальности. Наибольшее количество опубликованных работ посвящено изучению влияния наличия нулевых полиморфизмов генов цитозольных GST на предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Результаты, полученные разными исследователями, противоречивы, что определяется неполными знаниями о функциях и механизмах действия GST в клетке, недостаточной изученностью к настоящему времени роли многих видов полиморфизмов генов этих ферментов, а так же необходимостью учета комплекса дополнительных показателей (взаимодействия неаллельных генов, эпигенетических факторов и др.). В целом, подобные исследования имеют большие перспективы для диагностики, выявления риска и прогноза течения широкого спектра заболеваний.

Ключевые слова: глутатион S-трансферазы, диагностика заболеваний, полиморфизм генов**NEW DATA ON DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF CYTOSOLIC
GLUTATHIONE S-TRANSFERASES****Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A.***FBSI «Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology», Rosпотребнадзор,
Nizhny Novgorod, e-mail: receipt@nniigp.ru*

The analysis of domestic and foreign published works (for last five years) devoted to diagnostic capabilities of cytosolic glutathione S-transferases (GST) was presented in this review. A great number of such published works devoted to this issue provided evidence that GST studies did not lose their topicality. The greatest part of the published works devoted to impact of presence of zero gene polymorphism of cytosolic GST upon predisposition to some diseases. The results obtained by different researchers were contradictory; it was caused by insufficient knowledge on functions and mechanisms of GST activity into cell, inadequate scrutiny (at present time) of role of many types of gene polymorphism of these enzymes and necessity of taking into consideration a complex of additional indices (interaction of non-allelic gene, epigenetic factors and so on.). In general, such studies have great perspectives for diagnostics, risk detection and prediction of the course of a broad spectrum of diseases.

Keywords: glutathione S-transferase, diagnostics of diseases, gene polymorphism

Из всех ферментов, объединенных в суперсемейство глутатион S-трансфераз (GST), цитозольные GST являются самыми исследованными. На основании сходства аминокислотной последовательности цитозольные GST у человека группируются в семь классов (α или A, μ или M, π или P, θ или T, ζ или Z, ω или O, σ или S). На этом основано краткое обозначение ферментов, например, аббревиатурой GSTP1-1 обозначается GST человека класса π изоформа 1, через дефис указывается число субъединиц в ферменте. Наличие изоформ внутри классов связано со значительной генетической гетерогенностью, обусловленной дупликацией и делецией генов, а также одиночными нуклеотидными полиморфизмами [17].

До недавнего времени основной изученной функцией GST считалась детоксикационная, именно она обуславливает парадоксальный феномен лекарственной устойчивости, изучение механизмов кото-

рого является актуальной проблемой. В настоящее время ведется интенсивный поиск профилей биомаркеров, определяющих лекарственную устойчивость [19]. Выяснено, что развитие фенотипа множественной лекарственной устойчивости связано с повышенной экспрессией GST (прежде всего GSTP) поэтому данная изоформа фермента была предложена в качестве маркера лекарственной химиорезистентности при онкологических заболеваниях [3, 35].

Еще одна весьма значимая функция GST – это двойная роль в защите от окислительного стресса [10].

В последние годы выявлен целый ряд новых и крайне важных функций: выяснено, что GST являются участниками регулирования сложных процессов клеточного цикла, сигнализации и апоптоза, контроля энергетического баланса клетки, а так же вовлечены в биосинтез лейкотриенов, простагландинов, тестостерона, прогестерона и в деградацию тирозина [17,21].

Многообразие и фундаментальность функций GST в клетке явились основой для исследований этих энзимов при патологических состояниях организма человека.

Исследования GST при патологических состояниях

В последнее время были опубликованы результаты многочисленных работ, выполненных при помощи мета-анализа и посвященных изучению влияния GST (и прежде всего полиморфизмов ее генов) на предрасположенность к различным онкологическим заболеваниям. Результаты этих исследований нельзя назвать однозначными.

Выяснено, что для различных видов онкологических заболеваний наличие полиморфизма в генах GST является сильным и однозначным фактором риска только для возникновения рака мочевого пузыря [39].

Имеются публикации, указывающие на имеющийся, но существенно меньший риск возникновения онкологической патологии при колоректальном раке [16], лейкозе [40], неходжскинской лимфоме [9], опухолях головы и шеи [32], раке шейки матки [31].

В ряде работ показано отсутствие взаимосвязи между полиморфизмом генов GST и повышением риска ходжскинской лимфомы [9], рака желудка [12], рака почки [30], рака щитовидной железы [27].

Результаты исследований при раке простаты зачастую взаимоисключающие: в одних работах не выявлено наличия риска, в других этот риск обнаружен, но степень его варьировала в зависимости от таких факторов, как вид полиморфизма генов, расовая принадлежность и национальность [11]. При этом некоторые авторы подчеркивают важность учета взаимодействия неаллельных генов и влияние эпигенетических факторов [23]. Несмотря на неоднозначность результатов молекулярно-генетических исследований при раке простаты, данные биохимического изучения этих ферментов при этой патологии дали более определенные результаты. Выяснено, что определение уровня активности GST в моче можно использовать в качестве альтернативы такому маркеру рака простаты, как простата-специфический антиген [15].

Такую разноречивость результатов, полученных различными исследователями при оценке влияния полиморфизмов генов GST на предрасположенность к разным онкологическим заболеваниям, объясняет тот факт, что биологическое значение GST в трансформированных клетках сейчас не ясно [10]. Кроме того, в большинстве опубликованных работ в недостаточной мере осуществлена оценка влияния на развитие

риска не только генетических полиморфизмов, но и сочетанных показателей. Подтверждением этому является работа Долговой Д.Р. с соавт., которым удалось создать метод дифференциальной диагностики III и IV стадии рака яичников посредством исследования GST в комплексе с иными данными [2].

Более существенных успехов в оценке диагностических возможностей фермента удалось достичь при исследованиях многих неонкологических заболеваний.

Показано, что активность GST коррелирует с клиническими проявлениями множественной химической чувствительности и может быть использована для дифференциальной диагностики, оценки течения и эффективности лечения этого малоизученного заболевания [14]. Выяснено так же участие GSTM1 и GSTT1 и в патогенезе контактной аллергии [4].

В исследованиях педиатрических больных с воспалительными заболеваниями кишечника получены данные, что нулевой полиморфизм GSTM1 определяет пониженную ферментативную активность и снижает эффект специальной азатиоприновой терапии [24, 36].

Для диагностики острого повреждения почек Waring W.S. рекомендовано определение уровня цитозольных GST классов α и π [37], поскольку определение креатинина в сыворотке имеет серьезные ограничения.

Изучение полиморфизмов генов GST имеет существенные диагностические перспективы при офтальмологических патологиях, таких как эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и псевдоэксфолиативный синдром, а так же для оценки риска развития первичной открытоугольной глаукомы по наличию нулевых полиморфизмов GSTM1 и GSTT1 [22, 38].

Выявлена значимость подобных полиморфизмов и для возникновения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [25], астмы [8] и иных заболеваний респираторной системы. При этом подчеркивается, что эффект полиморфизма генов реализуется через взаимодействия с другими генами и факторами окружающей среды, особенно загрязнителями воздуха [26, 29]. Невзоровой В.А. с соавт. получены данные о том, что наличие нулевого полиморфизма гена GSTT1 уменьшает развитие ХОБЛ у лиц с высокой интенсивностью курения, что позволило авторам рекомендовать делеционный полиморфизм GSTT1 в качестве маркера предиктивной диагностики развития и прогрессирования ХОБЛ [5].

Прохоровой Т.А. с соавт. обнаружено достоверное снижение активности GST

в тромбоцитах больных эндогенными психозами и повышение активности этих ферментов после курса антипсихотического лечения [6], низкая активность цитозольной GST выявлена и у больных аутизмом [20]. При этом выяснено, что этиология аутизма у детей может включать так же сложные взаимодействия между генетическими и экологическими факторами [34].

Известно, что бесплодие зачастую зависит и от способности организма к детоксикации эндогенных и экзогенных химических патогенов, в этой связи, представляет интерес выводы Федорович С.В. с соавт. о том, что максимальный риск развития патологии органов половой системы у женщин-малыров, контактирующих с ароматическими углеводородами, обусловлен отсутствием активности ферментов GSTT1 и GSTM1, кодируемые соответствующими нулевыми нулевыми полиморфизмами их генов [7]. Индийскими исследователями выяснено, что нулевые полиморфизмы GSTT1 и GSTM1 являются генетическими факторами риска потери беременности для индийской популяции [33]. Для мужского населения показано, что нулевой генотип GSTM1 способствует увеличению риска мужского бесплодия у кавказцев, а мужчины с двойным нулевым генотипом GSTM1 и GSTT1 особенно восприимчивы к развитию идиопатического бесплодия [28].

Данные о существенной роли внешних условий получены и при оценке связи полиморфизмов генов GST с вероятностью сердечно – сосудистой патологии. Установлено, что связь между нулевым полиморфизмом гена GSTM1 и риском ишемической болезни сердца (ИБС) отсутствует, но наличие нулевого генотипа GSTM1 в сочетании с курением является фактором риска ИБС [41]. В работе Берга Д.Р. и Чепурной А.Н. так же выявлено, что лишь одно наличие нулевых полиморфизмов генов GST не является фактором риска развития ишемических кардиомиопатий [1]. Eslami S., Sahebkar A. утверждают так же, что нулевые генотипы GSTM1 и GSTT1 могут служить лишь predisposing факторами для первичной гипертензии [18].

При ревматологических заболеваниях исследования взаимосвязи между генетическим полиморфизмом GSTT1 и риском ревматоидного артрита показали ее отсутствие, однако отмечен повышенный риск у курильщиков и лишь со стажем потребления табака, большим 10 лет [13].

Заключение

Интерес к изучению GST не ослабевает – в последние годы опубликованы результаты

многочисленных работ, посвященных исследованиям цитозольных GST с целью диагностики различных патологических состояний. Для некоторых онкологических и нефрологических заболеваний выяснено, что оценка активности фермента может заменить определение их традиционных маркеров. Но все же наибольшее количество опубликованных результатов исследований посвящено изучению влияния наличия нулевых полиморфизмов генов цитозольных GST на предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Широкое использование метода мета-анализа для этих целей ожиданий не оправдало и опубликованные результаты противоречивы. Это, на наш взгляд, определяется рядом причин: неполными знаниями о функциях и механизмах действия GST в клетке, недостаточной изученностью влияния на патогенез иных видов полиморфизмов генов этих ферментов, а так же необходимостью учета дополнительных показателей (взаимодействия неаллельных генов, эпигенетических факторов и др.).

В целом, анализ научных публикаций позволяет сделать вывод о том, что исследования диагностических возможностей цитозольных GST имеют большие перспективы, но для их достижения необходимо углубление знаний о физиологических ролях этих энзимов, учет дополнительных факторов и применение современных методов исследования и обработки результатов (биоинформатики, протеомики и др.). Полученные в результате таких исследований знания существенно расширяют возможности использование цитозольных GST для диагностики, анализа риска и прогноза течения широкого спектра заболеваний.

Список литературы

1. Берг А.Р., Чепурная А.Н. Ассоциация риска развития кардиомиопатий с полиморфными вариантами генов ангиотензинпревращающего фермента, глутатион S-трансферазы, интерлейкинов 8 и 10 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 24–27.
2. Способ уточняющей диагностики прогрессирующих форм рака яичников / Долгова Р.А. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 10. – С. 32–36.
3. Роль глутатиона в редокс-зависимых процессах регуляции формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток / Калинина Е.В. [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 55–56.
4. Современные медицинские технологии в диагностике и оценке риска развития профессиональных заболеваний / Кузьмина Л.П. [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 7. – С. 9–13.
5. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз GSTT1 и GSTM1 у курильщиков и у больных при ранних стадиях обструктивной болезни легких / Невзорова В.А. [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 7. – С. 42–46.
6. Активность ферментов глутатионового обмена (глутатионредуктазы и глутатион S-трансферазы) в тромбоци-

- тах больных с эндогенными психозами / Прохорова Т.А. [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 95–97.
7. Риск развития патологии органов половой системы у женщин-малыров, контактирующих с ароматическими углеводородами / Федорович С.В. [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 3. – С. 51–55.
 8. Genetics of occupational asthma / D.I. Bernstein // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2011. – V. 2. – Issue 11. – P. 868–899.
 9. Bin Q., Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review / Q. Bin, J. Luo // *Leuk Lymphoma.* – 2013. – V. 54. Issue 1. – P. 14–20.
 10. Significance of selected antioxidant enzymes in cancer cell progression / R.J. Buldak [et al.] // *Pol J Pathol.* – 2014. – V. 65. – Issue 3. – P. 167–175.
 11. Association between glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis / Q. Cai [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – V. 35. – Issue 1. – P. 247–256.
 12. Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiologic studies / B. Chen [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2010. – V. 55. – Issue 7. – P. 1831–1838.
 13. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1 and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J. Chen [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2012. – V. 30. – Issue 5. – P. 741–747.
 14. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances / C. De Luca [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2011. – V. 8. – Issue 7. – P. 2770–2797.
 15. Defilippi E. Alternative tests to PSA for prostate cancer diagnosis / E. Defilippi, A. Zitella, A. Tizzani // *Urologia.* – 2011. – V. 78. – Issue 2. – P. 75–81.
 16. Polymorphisms of GSTA1 contribute to elevated cancer risk: evidence from 15 studies / Q. Deng [et al.] // *J BUON.* – 2015. – V. 20. – Issue 1. – P. 287–295.
 17. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes / M. Deponte // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – V. 1830. – Issue 5. – P. 3217–3266.
 18. Eslami S. Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes are associated with hypertension risk: a systematic review and meta-analysis of 12 studies / S. Eslami, A. Sahebkar // *Curr Hypertens Rep.* – 2014. – V. 16. – Issue 6. – P. 432.
 19. Franklin C.C. The role of glutathione in brain tumor drug resistance / C.C. Franklin, P. Reigan // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – V. 83. – Issue 8. – P. 1005–1012.
 20. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review / Ghanizadeh A. [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2012. – V. 19. – Issue 23. – P. 4000–4005.
 21. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – Issue 45. – P. 51–88.
 22. Wang W., Zhou M., Chen S., Zhang X. Association of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with primary open-angle glaucoma: an evidence-based meta-analysis / W. Huang [et al.] // *Gene.* – 2013. – V. 526. – Issue 2. – P. 80–86.
 23. Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians / T. Kimura // *Chin J Cancer.* – 2012. – V. 31. – Issue 9. – P. 421–429.
 24. S-nitrosothiols, nitric oxide and proinflammatory cytokines in children with inflammatory bowel disease / S.A. Kolesov [et al.] // *Clin Lab.* – 2013. – V. 59. – Issue 9-10. – P. 953–957.
 25. Update in chronic obstructive pulmonary disease: role of antioxidant and metabolizing gene polymorphisms / R. Lakhdar [et al.] // *Exp Lung Res.* – 2011. – V. 37. – Issue 6. – P. 367–375.
 26. Quantitative assessment of the association between the GSTM1-null genotype and the risk of childhood asthma / F. Li [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2013. – V. 17. – Issue 9. – P. 656–651.
 27. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and thyroid cancer risk: a meta-analysis / J. Li [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2012. – V. 36. – Issue 6. – P. e333–e340.
 28. Glutathione S-transferases gene polymorphisms and risk of male idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis / Li X. [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2013. – V. 40. – Issue 3. – P. 2431–2438.
 29. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: an updated meta-analysis of case-control studies / Liang S. [et al.] // *Respirology.* – 2013. – V. 18. – Issue 5. – P. 774–783.
 30. No association between the GSTM1 null genotype and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis / Liu R. [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012. – V. 13. – Issue 7. – P. 3109–3112.
 31. Liu Y. Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer / Liu Y., Xu L.Z. // *Asian Pac J Trop Med.* – 2012. – V. 5. – Issue 6. – P. 480–484.
 32. Masood N. Genetic deletions of GSTM1 and GSTT1 in head and neck cancer: review of the literature from 2000 to 2012 / Masood N., Yasmin A., Kayani M.A. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – V. 14. – Issue 6. – P. 3535–3539.
 33. Nair R.R. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis / Nair R.R., Khanna A., Singh K. // *Reprod Biomed Online.* – 2013. – V. 26. – Issue 4. – P. 313–322.
 34. Rossignol D.A. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review / Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. // *Transl Psychiatry.* – 2014. – V. 11. – Issue 4. – P. e360.
 35. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance / Sau A. [et al.] // *Arch Biochem Biophys.* – 2010. – V. 500. – Issue 2. – P. 116–122.
 36. Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: a role for glutathione-S-transferase? / Stocco G. [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – V. 20. – Issue 13. – P. 3534–3541.
 37. Urinary α - and π -glutathione s-transferases for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass / Susantitaphong P. [et al.] // *Biomarkers.* – 2013. – V. 18. – Issue 4. – P. 331–337.
 38. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy / Wojcik K.A. [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2013. – V. 14. – Issue 9. – P. 19294–19308.
 39. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and bladder cancer susceptibility: an updated analysis / Wu K. [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2013. – V. 40. – Issue 1. – P. 687–695.
 40. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis / Xiao Q. [et al.] // *Ann Hematol.* – 2014. – V. 93. – Issue 8. – P. 1381–1390.
 41. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and coronary heart disease susceptibility: a meta-analysis involving 47596 subjects / Zhou D. [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2014. – V. 23. – Issue 6. – P. 578–585.