

УДК 677.51+691.32:616-057:616-084:001.5

## АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ -308 G/A ГЕНА TNF- $\alpha$ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ФІБРОЗУ ТА ХНЗЛ У ПРАЦІВНИКІВ АЗБОЦЕМЕНТНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Журахівська Н.В.

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

Досліджена асоціація поліморфізму -308G/A гена фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ) з розвитком хронічних неспецифічних захворювань легень (ХНЗЛ) та фіброзу в працівників азбоцементних підприємств. Аallelний поліморфізм гена TNF- $\alpha$  було визначено у 93 здорових (контрольна група) та 116 хворих на бронхолегеневу патологію (основна група) працівників азбоцементних підприємств зі стажем роботи в умовах впливу пилу, що містить хризотилевий азбест не менш, ніж 5 років. Основна група складалася з осіб з ознаками фіброзу (71 особа) та хворих на ХНЗЛ (45 осіб). Наявність алелів А та G визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для алелів А та G значних відмінностей у частоті розподілу між обстеженими групами виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Різниця між частотами генотипів за геном TNF- $\alpha$  у групі хворих на ХНЗЛ, осіб з ознаками фіброзу та в контрольній групі також була статистично не вірогідною ( $p > 0,05$ ).

Отримані дані свідчать про відсутність асоціації між поліморфними варіантами — 308G/A гена TNF- $\alpha$  та ризиком розвитку фіброзу та ХНЗЛ у працівників азбоцементних підприємств України.

**Ключові слова:** ХНЗЛ, фіброз, хризотилевий азбест, фактор некрозу пухлин-альфа, ген TNF- $\alpha$ , поліморфізм -308G/A

### Вступ

Роль генетичних факторів в етіології і патогенезі захворювань бронхолегеневої системи не викликає сумніву, але на сьогоднішній момент лише для не багатьох нозологічних форм установлені конкретні гени, що лежать в основі виникнення, і механізму розвитку захворювання [1]. Грунтуючись на аналізі генетичних факторів, можна спрогнозувати вірогідність розвитку патології і особливості клінічного перебігу захворювання, що дасть можливість клінічним лікарям проводити необхідні профілактичні заходи, і максимально віддалити терміни маніфестації хвороби або розвитку важких ускладнень у хворих.

Останніми роками пріоритетним напрямом вивчення спадкової компоненти розвитку бронхолегеневих патологій є підхід із використанням генів-кандидатів. Гени-кандидати — це гени, для яких установлена роль їхніх білкових продуктів у патогенезі захворювання, що вивчається.

Найбільшу цікавість, як ген-кандидат розвитку бронхолегеневих захворювань являє ген, який кодує фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), що має широкий спектр біологічної дії. Основною вважається роль у розвитку гострого запального процесу. TNF- $\alpha$  бере участь в запаленні як прямим, стимулюючи хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення, так і непрямим способом — за рахунок індукції синтезу

інших прозапальних медіаторів. TNF- $\alpha$  стимулює експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин і нейтрофілів, збільшуючи таким чином тропність даних клітин один до одного. Крім того, TNF- $\alpha$  стимулює міграцію нейтрофілів через судинну стінку у вогнище пошкодження. У вогнищі запалення TNF- $\alpha$  відіграє значну роль в руйнуванні патогенних агентів: стимулюючи фагоцитоз і за рахунок індукції «оксидативного стресу». Окрім участі в гострому запаленні TNF- $\alpha$  відіграє роль в хронізації запального процесу як за рахунок підвищення адгезії макрофагів, які, як відомо, є основними клітинами-ефекторами хронічного запалення, так і опосередковано, індукуючи синтез NO [2].

Ген TNF- $\alpha$  був картирований на хромосомі 6p21.3 і має розмір 2762 п.н. Білок, що синтезується, складається з 233 амінокислотних залишків з молекулярною масою 25644 Da [3]. Відомо більше 30 поліморфних варіантів гена (SNP-поліморфізми, мікросателіти), але тільки близько половини з них впливає на експресію TNF- $\alpha$  *in vitro* [3, 4].

При вивченні ролі гена TNF- $\alpha$  у патогенезі азбестозу та ХНЗЛ робітників азбоцементних підприємств ми зупинилися на поліморфізмі TNF- $\alpha$ -308\*G/A, що спричинений заміною гуаніну (G) на аденін (A) у промоторі гена. Заміна гуаніну на аденін у даному випадку приводить до підвищення експресії гена *in vitro* [4]. Протягом останніх років

було проведено чимало досліджень асоціації поліморфізмів гена TNF- $\alpha$  з розвитком хронічних захворювань легень в різних популяціях. Отримані результати виявилися суперечливими: наприклад, деякі дослідники показали асоціацію поліморфізму -308G/A із хронічними обструктивними захворюваннями легень [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13], інші такої асоціації не знайшли [11, 14, 15, 16, 17, 18]. Навіть дослідження, проведені в одній популяції, мають протилежні значення.

Не дивлячись на те, що цей поліморфізм виявлено одним із перших, вплив його на патогенез розвитку фіброзу та виникнення хронічних неспецифічних запальних захворювань легень під впливом пилу азбесту вивчений недостатньо.

*Мета дослідження* – вивчення асоціації поліморфізму -308G/A, локалізованого в промоторній ділянці гена TNF- $\alpha$  з розвитком ХОБЛ у працівників азбоцементних підприємств України.

### Матеріали та методи дослідження

У ході роботи було обстежено особи з ознаками фіброзу, ХНЗЛ і особи, що не мають бронхолегеневих патологій (група контролю). Відповідний діагноз встановлювали лікарі-профпатологи клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці АМН України» на підставі клінічного обстеження з використанням рентгенодіагностики, спірографії, бодіплетізмографії, визначення дифузійної здатнос-

ті альвеоло-капілярної мембрани та загальноклінічних лабораторних методів. Усі обстежені були працівниками азбоцементних підприємств України, працювали в основних професіях і мали стаж роботи не менше 5 років (табл. 1 та табл. 2). Досліджувані групи були однорідні за статтю, віком, стажем роботи в умовах впливу пилу, що містить хризотил-овий азбест і стажем паління ( $p > 0,05$ ).

Аналіз ДНК здійснювали на базі молекулярно-генетичної лабораторії ДУ «Інститут медицини праці АМН України». ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи «DNA PCR test» (ТОВ Лабораторія Ізоген, Росія) відповідно до інструкції. Алелі А та G гена TNF- $\alpha$  визначали методом класичної ПЛР (праймери за Yucesoy B. et al. (табл. 3)) з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). ПЛР проводили з використанням реагентів фірми Fermentas. Для забезпечення температурного режиму ампліфікації використовували ампліфікатор Perkin-Elmer 2700.

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена TNF- $\alpha$  піддавали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції NcoI.

Реакційну суміш готували за протоколом, що наведено в таблиці 4. У залежності від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованій ділянці ДНК, продукти рестрикції мали різну молекулярну вагу (див. табл. 4). Це

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених

Група	n	Стать чол./жін. (%)	Середній вік (роки)	Середній стаж (роки)	Паління (%)
Особи з ознаками фіброзу	71	79/21	45,47 $\pm$ 5,90	19,6 $\pm$ 4,71	57,0 $\pm$ 5,88
Контрольна	64	73/27	46,97 $\pm$ 6,24	18,48 $\pm$ 4,80	46,0 $\pm$ 6,23

Таблиця 2

Характеристика груп обстежених

Група	n	Стать чол./жін. (%)	Середній вік (роки)	Середній стаж (роки)	Паління (%)
Хворі на ХНЗЛ	45	62/38	45,54 $\pm$ 7,42	19,42 $\pm$ 5,9	34,7 $\pm$ 7,1
Контрольна	93	51/49	43,77 $\pm$ 5,14	20,14 $\pm$ 4,16	28,7 $\pm$ 4,69

Таблиця 3

Олігонуклеотидні праймери, що використовували для ПЛР

Гени та локуси, що ампліфікуються	Послідовності праймерів (5' – 3')	Розмір фрагмента, п.н.	Посилання
TNF- $\alpha$ -308	AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT TCCTCCCTGCTCCGATCCG	107	[19]

Таблиця 4

## Протокол суміші для рестрикційного аналізу

Гени та локуси, що ампліфікуються	Реагенти	Кількість	Розмір фрагментів	Посилання
TNF- $\alpha$ -308	10Ч БуферTango	1,25 $\mu$ l	Генотип AA: 107 п.н. Генотип GG: 87 та 20 п.н. Генотип AG: 107, 87 та 20 п.н.	[19]
	Фермент NcoI	1 unit		
	H <sub>2</sub> O (стерильна)	Довести об'єм до 2,5 $\mu$ l		
	ДНК (продукт ампліфікації)	10 $\mu$ l		

дало змогу проаналізувати результати гідролітичного розщеплення за допомогою методу гель-електрофореза.

Візуалізацію продуктів ампліфікації та гідролітичного розщеплення фрагментів ДНК гена TNF- $\alpha$  здійснювали у 3 % агарозному гелі. Фрагменти гідролітичного розщеплення з молекулярною масою 107 п. н. відповідали генотипу TNF- $\alpha$ (-308)\*A/A, фрагменти розміром 87 та 20 п. н. – генотипу TNF- $\alpha$ (-308)\*G/G, а молекулярна маса фрагментів при генотипі TNF- $\alpha$ (-308)\*A/G становила 107, 87 та 20 п. н.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували метод критерію Фішера-Ірвіна. Математичну обробку результатів дослідження проводили з використанням електронних таблиць MS Excel. Розрахункові формули робочого листа Excel були запрограмовані згідно рекомендаціям авторів: Бабич П.Н., Лапач С.Н., Чубенко А.В. [20].

## Результати дослідження та їх обговорення

У даному дослідженні за допомогою методів ПЛР та ПДРФ було визначено частоти алелів TNF- $\alpha$ -308\*A, TNF- $\alpha$ -308\*G та генотипів, що утворюються в наслідок їхніх комбінацій (рис. 1).

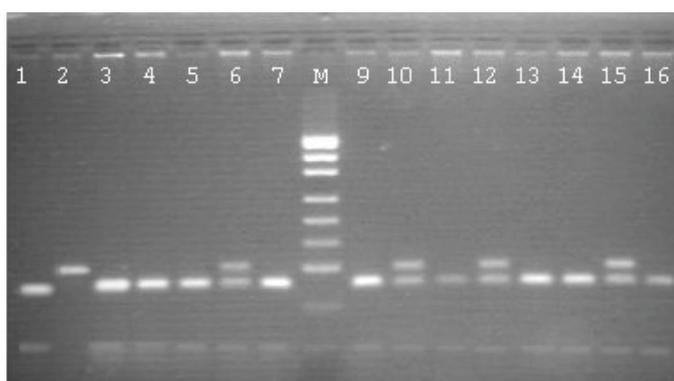


Рис. 1. Електрофореграма продуктів гідролітичного розщеплення при аналізі поліморфізму гена TNF- $\alpha$  у позиції промотора -308.

Примітка: зразок 2 – TNF- $\alpha$ (-308)\*A/A, зразки 1, 3–5, 7, 9, 11, 13, 14, 16 – TNF- $\alpha$ (-308)\*G/G, зразки 6, 10, 12, 15 – TNF- $\alpha$ (-308)\*A/G. М. – маркер молекулярної маси.

При аналізі розповсюдженості алельних поліморфізмів гена TNF- $\alpha$  серед хворих на фіброз та осіб групи контролю не було виявлено статистично вірогідної різниці у частоті розподілу мутантного алеля TNF- $\alpha$ -308\*A (табл. 5). Так, у групі хворих на фіброз означена мутація мала місце в 16 випадках (частота 0,113), у той час, як серед осіб групи контролю алель TNF- $\alpha$ -308\*A було визначено у 11 випадках (частота 0,086). Доля, що припадала на алель G, складала 0,887 у групі хворих з ознаками фіброзу, та 0,914 – у контрольній групі.

Частотний розподіл генотипів за TNF- $\alpha$  представлено на рисунку 2 у вигляді діаграми. У групі

Таблиця 5

Частота розповсюдження алелів A і G гена TNF- $\alpha$  у осіб з ознаками фіброзу та в контрольній групі

Групи обстежених		Алелі гена TNF- $\alpha$			
		TNF- $\alpha$ -308*A		TNF- $\alpha$ -308*G	
	n	n	частота	n	частота
Особи з ознаками фіброзу	71	16	0,113	126	0,887
Контрольна	64	11	0,086	117	0,914
<i>p</i>		<i>p</i> > 0,05		<i>p</i> > 0,05	

Примітка: Тут і в табл. 6 значення частот алелів записані у вигляді пропорції згідно з законом Харді-Вайнберга.

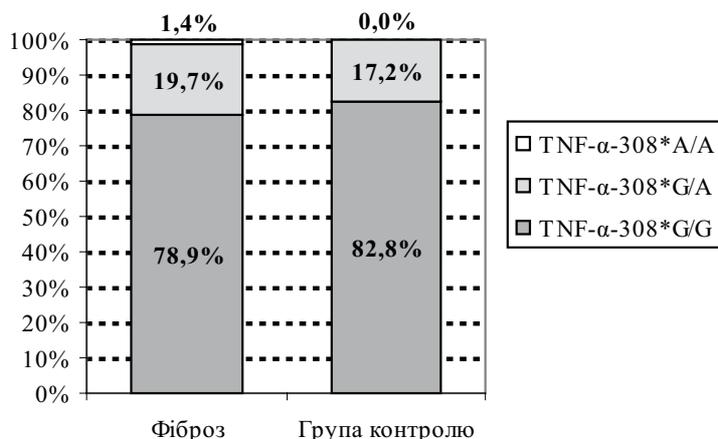


Рис. 2. Розподілення генотипів за геном *TNF-α* у осіб з ознаками фіброзу та в контрольній групі.

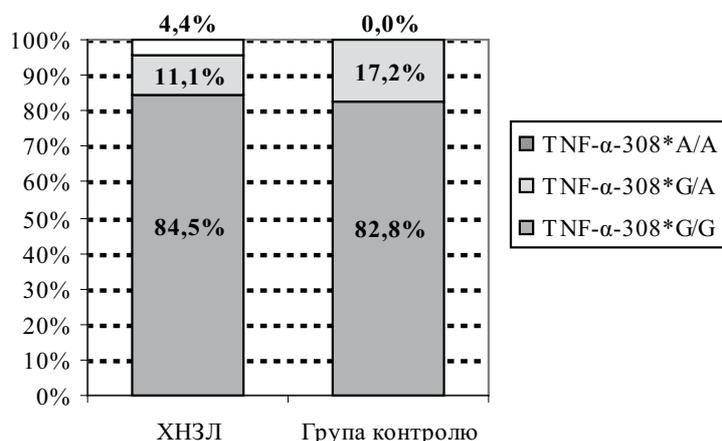


Рис. 3. Розподілення генотипів за геном *TNF-α* у осіб хворих на ХНЗЛ та в контрольній групі.

хворих з ознаками фіброзу тільки 1 особа мала генотип *TNF-α-308\*A/A* (1,4 %), 14 осіб (19,7 %) – генотип *TNF-α-308\*G/A* та 56 осіб (78,9 %) були носіями *TNF-α-308\*G/G* генотипу. Для контрольної групи частоти зазначених генотипів становили відповідно: 0, 17,2 та 82,8 %. При обчисленні результатів за критерієм Фішера-Ірвіна не було знайдено статистично вірогідної різниці в розподіленні

частот для жодного з перерахованих алелів та генотипів ( $p > 0,05$ ).

Частота розповсюдження алелів *TNF-α-308\*A* та *TNF-α-308\*G* серед осіб хворих на ХНЗЛ у порівнянні з контролем також не мала статистично вірогідної різниці (табл. 6).

Результати аналізу розподілення генотипів *TNF-α-308\*A/A*, *TNF-α-308\*A/G* та *TNF-α-308\*G/G* представлено на рисунку 3. Серед осіб групи ХНЗЛ було виявлено 2 гомозиготи за алелем А (4,4 %), 38 гомозигот за алелем G (84,5 %) та 5 осіб із генотипом *TNF-α-308\*A/G* (11,1 %). У групі контролю жодна особа не мала генотипа *TNF-α-308\*A/A*, 78 осіб мали генотип *TNF-α-308\*G/G* (частота 82,8 %) та 16 осіб були гетерозиготами з генотипом *TNF-α-308\*A/G* (частота 17,2 %) (див. рис. 3).

Незначна різниця між описаними частотами генотипів у хворих на ХНЗЛ та осіб із групи контролю була статистично невірогідна ( $p > 0,05$ ).

Отже, у нашому дослідженні частоти виявлення генотипів *TNF-α-308\*A/A*, *TNF-α-308\*A/G* та *TNF-α-308\*G/G* у групах хворих та в контрольних групах майже не відрізнялися, що свідчить про відсутність зв'язку вказаних генотипів з розвитком фіброзу або ХНЗЛ. Враховуючи цей факт, а також незначні розбіжності між частотами розподілення алелів А і G, можна зробити висновок про відсутність впливу розглянутих поліморфізмів на патогенез захворювання.

Ця інформація має бути врахована при подальших дослідженнях щодо визначення біомаркерів спадкової схильності до розвитку фіброзу та ХНЗЛ у працівників азбоцементних підприємств.

Таблиця 6

Частота розповсюдження алелів А і G гена *TNF-α* у осіб хворих на ХНЗЛ та в контрольній групі

Групи обстежених		Алелі гена <i>TNF-α</i>			
		<i>TNF-α-308*A</i>		<i>TNF-α-308*G</i>	
	n	n	частота	n	частота
Хворі на ХНЗЛ	45	9	0,100	81	0,900
Контрольна	93	186	0,086	170	0,914
<i>p</i>		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

## Література

1. Пузырев В. П. Геномная медицина в решении проблем пульмонологии / В. П. Пузырев, Л. М. Огородова // Вестн. РАМН.– 2000.– № 2.– С. 45–48.
2. Роль полиморфизма в промоторной области гена TNF- $\alpha$  в развитии хронической обструктивной болезни легких / [Г. Н. Сеитова, Е. Б. Букреева, С. В. Буйкини т. д.] // Бюллетень сибирской медицины.– 2004.– № 2.– С. 29–34.
3. GeneCard for gene TNF- $\alpha$  [Электронный ресурс] // <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?TNF>
4. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases / [J. Bidwell, L. Keen, G. Gallagher et al.] // Genes and Immunity.– 1999.– № 1.– P. 3–19.
5. Янбаева Д. Г. Аллельные варианты генов суперсемейства TNF как маркеры тяжести течения хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни / Д. Г. Янбаева, Д. Ф. Корытина, Т. В. Викторова: сб. науч. тр. 13-й Нац. конгресса по болезням органов дыхания.– СПб., 2003.– С. 331.
6. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD / [V.M. Keatings, S.J. Cave, M.J. Henry et al.] // Chest.– 2000.– V. 118, № 4.– P. 971–975.
7. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD / [S. Sakao, K. Tatsumi, H. Igari et al.] // Chest.– 2002.– V. 122, № 2.– P. 416–420.
8. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease / [S. Sakao, K. Tatsumi, H. Igari et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 2001.– V. 163, № 2.– P. 420–422.
9. Huang S.L. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in chronic bronchitis / S. L. Huang, C. H. Su, S. C. Chang // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 1997.– V. 156, № 5.– P. 1436–1439.
10. Promoter variation of tumour necrosis factor-alpha gene: possible high risk for chronic bronchitis but not diffuse panbronchiolitis / [N. Keicho, M. Emi, K. Nakata et al.] // Respir. Med.– 1999.– V. 93, № 10.– P. 752–753.
11. Tumor Necrosis Factor-alpha +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease / [M. Kucukaycan, M. Van Krugten, H.J. Pennings et al.] // Respir. Res.– 2002.– V. 29, № 1.– P. 29.
12. Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown / [A. Churg, J. Dai, H. Tai et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 2002.– V. 166.– P. 849–854.
13. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and childhood wheezing / [H. Bilollikar, A. Rodriguez Nam, M. Rosenthal et al.] // Thorax.– 2002.– V. 57.– P. 34.
14. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNFalpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD / [T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto et al.] // Respir. Med.– 2000.– V. 94, № 9.– P. 847–851.
15. No Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism and COPD in caucasian smokers and japanese smokers / S. Teramoto, T. Ishii, M. Luisetti, P.F. Pignatti // Chest.– 2001.– V. 119.– P. 315–316.
16. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis / [C. Patuzzo, L.S. Gile, M. Zorzetto et al.] // Chest.– 2000.– V. 117, № 5.– P. 1353–1358.
17. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease / M.A. Higham, N.B. Pride, A. Alikhan, N.W. Morrell // Eur. Respir. J.– 2000.– V. 15, № 2.– P. 281–284.
18. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema / [I. Ferrarotti, M. Zorzetto, M. Beccaria et al.] // Eur. Respir. J.– 2003.– V. 21, № 3.– P. 444–449.
19. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis / [B. Yucesoy, Vallyathan Van, P. Douglaset et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology.– 2001.– V. 173.– P. 75– 82.
20. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П. Н. Бабич, С. Н. Лапач, А. В. Чубенко // Украинский медицинский часопис.– 2003, № 2.– С. 138–144.

## Жураховская Н.В.

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА -308 G/A ГЕНА TNF- $\alpha$  С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА И ХНЗЛ У РАБОТНИКОВ АСБОЦЕМЕНТНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

ГУ «Институт медицины труда АМН Украины», г. Киев

Исследована ассоциация полиморфизма -308G/A гена фактора некроза опухолей-альфа (TNF- $\alpha$ ) с развитием хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и фиброза у работников предприятий асбоцемента. Аллельный полиморфизм гена TNF- $\alpha$  был определен у 93 здоровых (контрольная группа) и 116 больных бронхолегочной патологией (основная группа) работников асбоцементных предприятий со стажем работы в условиях влияния пыли содержащей хризотилловый асбест не менее 5 лет. В основную группу входили: лица с признаками фиброза (71 человек) и больные ХНЗЛ (45 человек). Наличие А и G аллелей определялось с помощью полимераз-

ной цепной реакции (ПЦР) и последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Для аллелей А и G значительных отличий в частоте распределения между обследованными группами обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Разница между частотами генотипов по гену TNF- $\alpha$  в группе больных ХНЗЛ, лиц с признаками фиброза и в контрольной группе также была статистически не достоверной ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации между полиморфными вариантами -308G/A гена TNF- $\alpha$  и риском развития фиброза и ХНЗЛ у работников асбоцементных предприятий Украины.

**Ключевые слова:** ХНЗЛ, фиброз, хризотиловый асбест, фактор некроза опухолей-альфа, ген TNF- $\alpha$ , полиморфизм -308G/A

**Zhurakhivska N.V.**

### **ASSOCIATION BETWEEN -308G/A-POLYMORPHISM OF TNF- $\alpha$ GENE AND RISK OF DEVELOPMENT OF PULMONARY FIBROSIS AND CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASE IN WORKERS OF ASBESTOS-CEMENT ENTERPRISES**

State Institution «Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine», Kiev

Association of -308G/A-polymorphism of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene with the development of chronic non-specific pulmonary disease and pulmonary fibrosis has been investigated in populations of workers of asbestos-cement enterprises.

TNF- $\alpha$  alleles polymorphism was studied in 93 healthy subjects (control group) and 116 patients with pulmonary pathology (a case group). They had minimum 5 years of work experience at asbestos-cement enterprises. A case group included 71 persons with pulmonary fibrosis and 45 persons with chronic nonspecific pulmonary disease. The presence of A and G alleles was analyzed by PCR method and restriction fragment-length polymorphism (RFLP).

The frequency of A and G alleles in the control group was not significantly different from patients with pulmonary fibrosis and chronic nonspecific pulmonary disease ( $p > 0,05$ ). The significant frequencies of TNF- $\alpha$  genotypes in the controls and in groups of patients were not found ( $p > 0,05$ ).

The obtained data allow to conclude the lack of association of -308G/A-polymorphism of TNF- $\alpha$  gene with the chronic non-specific pulmonary disease and pulmonary fibrosis development in workers of asbestos-cement enterprises in Ukraine.

**Key words:** chronic nonspecific pulmonary disease, pulmonary fibrosis, chrysotile asbestos, tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$  gene, -308G/A-polymorphism

*Надійшла: 27.05.2009*

**Контактна особа:** Журахівська Наталія Веніамінівна, м.н.с. відділу професійної патології, ДУ «Інститут медицини праці АМН України», 01033, 75, вул.Саксаганського, м.Київ. Тел.: (044) 284-34-37. E-mail: [nvverkhola@ua](mailto:nvverkhola@ua).