



Обзорная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ УСЛОВИЯМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИТАНИЕМ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Ю.С. Чернова, И.А. Носова

Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Россия, г. Екатеринбург, 620014, ул. Попова, 30

В настоящее время остается актуальным изучение влияния негативных факторов окружающей среды и пищевых веществ на экспрессию генов. Цель исследования состояла в обобщении литературных данных о взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и аллергостатусе, в том числе пищевой непереносимости, у взрослого и детского населения, с рисками здоровью. Рассматривалось также влияние компонентов пищевого рациона на экспрессию генов.

*Имеющиеся в публикациях научные данные свидетельствуют о влиянии полиморфизма генов *GSTP1* и *SOD* на снижение детоксикационной и антиоксидантной функции, раннее развитие аллергических, профессиональных и онкологических заболеваний при взаимодействии с вредными химическими веществами. Химиопротекторные микронутриенты пищевого рациона могут действовать не только как субстраты, но и как индукторы ферментов детоксикации. Предполагается, что наличие большого количества биологически активных веществ в средиземноморской диете может модулировать функциональную активность генов. Антигенотоксическим и антиканцерогенным эффектом обладают такие пищевые вещества, как полифенолы, флавоноиды, катехины, глюкозинолаты, витамины-антоцианы, стильбены, каротиноиды, полиамины спермидин и спермин.*

С целью эффективного моделирования рациона питания перспективным направлением является использование комбинированных нутригенетических и фенотипических данных.

Представленные в обзоре литературные данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа и качества окружающей среды. Риски также различны в зависимости от модели питания. Моделирование питания на основе полученных знаний по нутригенетике и нутригеномике является перспективным направлением в системе управления риском неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических, обусловленных воздействием внешнесредовых факторов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, детоксикация, окружающая среда, фенотип, генотип, нутригенетика, нутригеномика, пищевые вещества, биологически активные вещества.

Стремительное развитие современного молекулярно-генетического направления в науке все больше привлекает ученых различных специальностей возможностью углубиться в исследования, связанные с оценкой влияния окружающей среды и образа жизни на организм человека с позиции гене-

тических предпосылок развития заболеваний. Существует множество генетических особенностей человека, обуславливающих индивидуальный ответ на воздействие среды обитания. Актуальны исследования в регионах, где в связи с развитой промышленностью имеются риски негативного воздействия

© Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Чернова Ю.С., Носова И.А., 2022

Мажаева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: mazhaeva@umrc.ru; тел. 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>).

Дубенко Светлана Эдуардовна – кандидат медицинских наук, врач-диетолог отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: dubenko@umrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>).

Чернова Юлия Савастьяновна – младший научный сотрудник отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: chernovaus@umrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-8118>).

Носова Ирина Анатольевна – младший научный сотрудник отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: chirkova@umrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2607-4097>).

факторов окружающей среды на здоровье населения, особенно детского. Распространенность аллергических заболеваний среди детей, в том числе пищевой непереносимости, в таких территориях вызывает озабоченность и требует решения вопросов выявления триггеров запуска метаболических нарушений [1–4]. Ведется работа по формированию подходов к профилактике возникновения заболеваний и сохранению гомеостаза с учетом генетических особенностей¹. Однако остаются малоизученными вопросы, касающиеся одновременного влияния обычных пищевых веществ и негативных факторов окружающей среды на экспрессию генов, протеом и метаболом. В этом обзоре мы рассмотрели публикации, посвященные исследованиям ответа организма на воздействие качества пищи и ряда факторов окружающей среды.

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и аллергостатусе, в том числе пищевой непереносимости, у взрослого и детского населения с рисками развития нарушений здоровья, а также влиянии компонентов пищевого рациона на экспрессию генов.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск для выявления исследований по заданной теме в электронных базах данных SNPedia, PubMed, Web of Science, eLIBRARY, Scholar.google по ключевым словам. В качестве ключевых слов использовались термины: полиморфизм генов, экспрессия генов, гены класса GST, SOD, NAT, мобильный элемент, аллергии, ксенобиотики, тяжелые металлы, пища, пищевая непереносимость, эпигеномика, эпигенетика, нутригеномика, нутригенетика. Из источников литературы, включавших ключевые слова, было отобрано 396 статей для дальнейшего анализа. В данный обзор включено 73 литературных источника.

Результаты и их обсуждение. Изучение ответа организма на воздействие окружающей среды, который в том числе зависит от генетических особенностей, остается актуальным в регионах, где в связи с развитой промышленностью имеются риски его негативного влияния на здоровье. Распространенность экологически обусловленных заболеваний, особенно среди детей, в таких территориях вызывает озабоченность и требует решения вопросов выявления триггеров запуска нарушений метаболизма [1, 5].

Как следствие, анализ литературных данных об ассоциации полиморфизма генов с факторами окружающей среды и риске развития патологических состояний в ответ на воздействие экотоксикантов является актуальным в современной гигиенической науке. Это обеспечивает эффективное управление

выявленными рисками, в том числе при помощи пищевых веществ. Также необходимо понимание влияния полиморфизма генов, отвечающих за детоксикацию и развитие заболеваний, обусловленных воздействием качества среды обитания, на изменения в иммунном ответе организма. По данным некоторых исследований, взаимодействие генов и окружающей среды может влиять на раннее формирование паттерна иммунной системы и последующее развитие аллергических заболеваний: бронхиальной астмы и атопического дерматита [6–8]. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на ребенка раннего возраста играет ключевую роль в активации или замалчивании генов путем изменения метилирования ДНК. Изменяется экспрессия генов, определяющая фенотип и риски развития заболеваний [9].

Известно, что различные виды экотоксикантов способны вызывать образование активных форм кислорода, которые за счет воспалительных процессов и сенсибилизации повреждают эпителиальные клетки дыхательной системы [10, 11]. Считается, что предрасположенность к воспалению характеризуется наследственным дефицитом эффективности процессов детоксикации. К ферментам, обладающим возможностями конъюгации многих гидрофобных и электрофильных соединений восстановленным глутатионом и детоксикации широкого спектра токсинов и канцерогенов, относятся глутатион-S-трансферазы (GST), кодирующиеся генами семейства GST [12–14].

Полиморфизм генов может привести к частичной или полной потере активности фермента глутатион-S-трансферазы. В базе SNP описано 13 однонуклеотидных полиморфизмов (Reference Sequences) гена GSTP1, 4 – GSTM1 и 3 – GSTT1, которые изучаются наиболее часто². Поскольку GSTP1 является доминирующим GST, участвующим в детоксикации ксенобиотиков и сильно экспрессирующимся в респираторном эпителии легких [15, 16], постулируется, что измененная активность GSTP1 в бронхиальной ткани может влиять на детоксикацию ксенобиотиков, вызывая воспаление и окислительный стресс [17]. В некоторых исследованиях показано, что у субъектов с атопией, по сравнению с субъектами, не страдающими атопией, снижена частота генотипа GSTP1 Val105/Val105. У лиц с тяжелой обструкцией / гиперреактивностью бронхов наблюдалось увеличение частоты генотипа GSTP1 Ile105/Ile105 [18]. Однако в более поздних исследованиях описано, что носительство медленного варианта генотипа GSTP1 Val105/Val105 ассоциировано с астматическим воспалением [19]. В исследованиях детей младшего

¹ Пат. РФ RU 2691145. Способ формирования индивидуальных диетических рекомендаций на основе ДНК анализа: патент на изобретение / В.В. Волобуев, В.В. Полуновский, А.В. Цветкович, Л.А. Селедцова. – 2019.

² SNPs3D [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.snps3d.org> (дата обращения: 02.10.2022).

школьного возраста Южной Африки показан существенный защитный эффект против атопии у детей с одной или двумя копиями аллеля G глутатион-S-трансферазы GSTP1 rs 1695 [20].

Подтверждена роль генов, контролирующей антиоксидантную систему при аллергии, в ответ на воздействие загрязнений от транспорта у детей на первом году жизни. Дети с генотипами Ile105Val / Val105Val GSTP1 подвергались повышенному риску сенсibilизации к любому аллергену под влиянием повышенных уровней оксидов азота в атмосферном воздухе [21].

Токсическая нагрузка может увеличиваться при наличии вредных привычек, например курения. Имеются убедительные данные о взаимосвязи полиморфизма генов с возможностью детоксикации компонентов сигаретного дыма у курящих матерей и врожденной патологией неба у плода [22]. Однако малая выборка в популяционных исследованиях полиморфизмов генов является серьезной проблемой для оценки их взаимосвязи с окружающей средой, а также сенсibilизацией к распространенным аллергенам.

Недостаточная детоксикация канцерогенов, поступающих из окружающей среды, может повлиять на восприимчивость организма к данным веществам и способствовать развитию новообразований, что, в свою очередь, может зависеть от активности некоторых генов. Например, выявлено очевидное взаимодействие GSTT1-null и медленного генотипа N-ацетил-трансферазы 2 (NAT2), влияющее на развитие колоректального рака [23]. Полиморфизм гена CYP1A1 (rs1048943 аллель G и rs4646903 аллель C) может повышать риск развития колоректального рака, увеличивая уровни активированных метаболитов с высокой канцерогенностью [24]. Процесс ферментативного ацетилирования ароматических аминов (в большинстве случаев это ксенобиотики) осуществляется с помощью N-ацетилтрансфераз (NAT). Наиболее широко в литературе представлены данные исследований, посвященных изучению роли ацетилирования гистонов, обеспечивающей транскрипционную активность гена при развитии онкологических заболеваний легких и кишечника [25, 26]. Курильщики с генотипом GSTM1-null имеют высокий риск рака мочевого пузыря [27].

Полиморфизм гена GSTP1 Ala114/Val114 может приводить к более раннему развитию профессиональных заболеваний при контакте с вредными химическими веществами воздуха рабочей зоны, формировать аллерген-индуцированную астму и гиперчувствительность дыхательных путей, в то время как GSTP1 Ile105/Val105 обеспечивает защиту [28]. В источниках литературы приводятся данные об ассоциации генетических полиморфизмов Ile105Val и Ala114Val GSTP1 с офтальмопатологией у рабочих металлургического производства, контактирующих с химическим фактором и высокими температурами [29]. Показано, что GSTP1 Ile105Val может являться фактором риска как

воспалительных, так и дистрофических изменений органа зрения [30].

Немаловажное значение в процессах детоксикации играют супероксиддисмутазы (СОД), представляющие собой повсеместно распространенный класс антиоксидантных металлопротеиназ, состоящий в общей сложности из трех генетически различных изоформ, кодирующихся генами SOD1, SOD2 и SOD3. Активность изоферментов SOD1 проявляется в цитоплазме, SOD2 – в митохондриях, а SOD3 – во внеклеточном пространстве. Наиболее изучен ген SOD1, который влияет на метаболизм липидов путем ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы [31, 32]. У работающих в вредных условиях труда однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах может изменить их активность, что влияет на функцию белка или некоторые другие эффекты на молекулярном уровне. Это может привести к снижению процессов детоксикации и антиоксидантной защиты и более раннему проявлению профессиональных заболеваний и новообразований. Так, результаты исследования ассоциации профессионального воздействия свинца с возникновением опухолей головного мозга являются некоторыми доказательствами того, что свинец может вызывать мультиформную глиобластому и менингиому через механизмы окислительного повреждения [33, 34]. Генетические особенности гаплотипов SOD2 (TAA, TCA, TCG, CCG) влияют на риск развития новообразований легких во взаимосвязи со статусом курения и количеством выкуриваемых сигарет, в то же время лица с гаплотипом SOD2 TCG имеют пониженный риск аденокарциномы легких, что подтверждает гипотезу о влиянии генетического профиля на процессы детоксикации [35].

Восприимчивость к потере слуха, вызванной шумом, также может зависеть от генетических предпосылок. Исследование «случай – контроль», проведенное в китайской популяции, выявило в гене SOD1 rs2070424 фактор защиты от шумовой нагрузки у носителей аллели A, по сравнению с аллелью G [36].

Считается, что в геноме человека не менее 45 % генома представлены мобильными элементами (Transposable Elements (TEs)), которые, как показывают недавние исследования, участвуют в клеточных функциях и ремоделировании генов. TEs создают необратимые генетические повреждения, заставляя геном хозяина развивать множественные защитные механизмы, которые реализуют широкий спектр путей ингибирования, чтобы минимизировать их воздействие. Регуляция эпигенетических модификаций и ДНК-ассоциированных гистоновых белков с помощью малых РНК предназначена для подавления экспрессии TEs. Считается, что основной функцией метилирования цитозина является подавление пролиферации TEs и связанных с ней вредных мутаций. Геномное деметилирование активирует экспрессию TEs, а гипометилирование ДНК наиболее тесно связано с канцерогенезом – потенциальным нарушением

регуляции TEs [37, 38]. Загрязнение окружающей среды, в том числе тяжелыми металлами, влияет на взаимодействие TEs с геномом, усиливая негативное воздействие металлов [39].

Метаболические процессы, протекающие в организме, отражают сложный процесс взаимодействия с внешней средой. Подавляющее большинство питательных веществ поступает через желудочно-кишечный тракт, поэтому представляет интерес изучение изменения экспрессии генов в ответ на поступление различных компонентов пищи, в том числе во взаимосвязи с негативным воздействием окружающей среды. Цель таких исследований – предотвращение целого ряда заболеваний. Метаболизм ксенобиотиков связан с ферментами детоксикации. Химиопротекторные микронутриенты могут действовать не только как субстраты, но и как индукторы этих ферментов. Например, предполагается, что наличие большого количества биологически активных соединений в средиземноморской диете может модулировать функциональную активность генов GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2 [40]. Внутригенетике довольно часто проводятся исследования изоферментов GSTP1, GSTM1, GSTT1 и NAT2. Показано, что делеционные полиморфизмы GSTM1 и GSTT1 приводят к полной потере ферментативной активности, тогда как другие SNP, такие как GSTP1 p.Ile105Val (с.313A>G) (rs1695), снижают ферментативную активность NAT2 (590G>A-rs1799930) [40–42]. Индукция фермента глутатион-S-трансферазы усиливается за счет изотиоцианатов (сульфорафана) крестоцветных, которые, включаясь в процесс биотрансформации II фазы детоксикации, активируют выведение канцерогенов и предотвращают изменения в ДНК [43]. В некоторых исследованиях была замечена связь между избытком крестоцветных в рационе и колоректальными аденомами. Выявленная закономерность между низкой активностью GSTP1 GG (A313G) и / или GSTA1 TT (C69T) и накоплением продуктов метаболизма глюкозинолатов из крестоцветных и раком, очевидно, связана с индукцией индолом-3-карбинолом (производным глюкозинолатов) экспрессии гена фазы 1-CYP1A2 и накоплением генотоксичных продуктов. При этом длительное стимулирование избытком крестоцветных не помогает нейтрализовать медленную активность глутатион-S-трансфераз [44]. Флавоноиды конъюгируются с глюкурономидом и сульфатом и выводятся с мочой и желчью. Как следствие, полиморфизмы UDP-глюкуронозилтрансферазы и сульфотрансферазы могут способствовать изменению фитохимического клиренса и эффективности флавоноидов. Генетические полиморфизмы в ферментах, которые метаболизируют фитохимические вещества, частично могут объяснить вариации риска заболеваний, а также должны рассматриваться в контексте других аспектов генетики человека [44, 45]. Среди крестоцветных, обладающих антигенотоксическим эффектом, выделяют руколу (*Eruca*

vesicaria subsp. *sativa*), которая содержит каротиноиды, витамин С, клетчатку, полифенолы и глюкозинолаты [46].

Потенциал диетического вмешательства в процесс воспаления раскрывается изменениями в метилировании гена GSTP1 и LINE-1 (мобильный элемент в последовательности генов, изменяющий их транскрипционную активность, относящийся к семейству ретротранспозонов в геноме человека) [47], а также в соотношении длины теломера. Механизм метилирования ДНК лежит в основе антиоксидантных и противовоспалительных эффектов функциональных компонентов пищи (катехинов, флавоноидов, антоцианов, стильбенов и каротиноидов) [48]. Полиамины спермидин и спермин, содержащиеся в пищевых продуктах, обладают многими физиологическими действиями, аналогичными антиоксидантным и противовоспалительным веществам [49]. Включение ферментированных рисовых отрубей в рацион также может помочь уменьшить повреждение ДНК активными формами кислорода (АФК) и связанное с ним воспаление на ранних стадиях заболевания [50]. Накоплены данные о влиянии на биологические системы организма флавоноидов, таких как генистеин, кверцетин и эпигаллокатехингаллат. Последние являются индукторами ядерных рецепторов Nrf2/ARE – регуляторов экспрессии антиоксидантных ферментов и ферментов 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков, кодируемых такими генами, как GST (P,T,M) SULT, NAT, NQO1, UGT, GPX [51]. Различные исследования доказали, что пищевые полифенолы (эпигаллокатехин зеленого чая, куркумовая кислота из корицы, ресвератрол из винограда и куркумин из куркумы) могут коренным образом изменить эпигеном опухолевых клеток и применяться для профилактики рака [52]. Многие нутриенты, являясь лигандами различных транскрипционных факторов, могут влиять на иммунный ответ и воспалительные реакции. В их числе фитоэстрогены фруктов и овощей, которые, воздействуя на соответствующие рецепторы, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и противоопухолевое действия [53]. Предполагается, что защитный эффект сои на рак предстательной железы связан с эпигенетическими модификациями (деметилованием) ДНК генов-супрессоров опухолей промотором CpG островков [54]. Диетическое потребление широкого спектра антиоксидантов может быть обратно связано с риском развития рака желудка, измененного генетическими вариантами GSTP1 rs 1871042 [55]. Без нормального функционирования GSTT1 при увеличении потребления матерью во время беременности вяленого мяса у детей увеличивался риск опухоли головного мозга [56].

Выявлена способность содержащегося в чесноке диаллилдисульфида (DADS) активировать гены-регуляторы нормального деления клеток, так же, как и сульфорафан крестоцветных [57]. Основные

механизмы действия DADS в профилактике и / или лечении заболеваний включают ингибирование воспаления, окислительного стресса и клеточного апоптоза. Кроме того, DADS может вызывать нейропротекторные эффекты, защищать эндотелий сердца и других органов от клеточных или тканевых повреждений, вызванных различными токсическими факторами [58]. Выявлен защитный эффект чесночного масла против гепатокарциногенеза, индуцированного нитрозодиэтиламино (NDEA). Активность факторов ядерной транскрипции рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, и противовоспалительное действие могут быть, по крайней мере частично, связаны с модуляцией ферментов I печеночной фазы детоксикации (включая фермент цитохрома P450 (CYP2E1, CYP1A2 и CYP1A1) и ферментов фазы II (включая трансферазы глутатиона S (GST)) [59, 60].

Имеются данные о влиянии полиненасыщенных жирных кислот на липидный обмен и термогенез [61–64].

Микробиота кишечника играет важную роль в метаболических процессах, происходящих в организме, в том числе в коррекции аллергических нарушений иммунной системы. Микроорганизмы помогают метаболизировать биоактивные соединения в пище (эллаговая кислота и эллагитаннины метаболизируются в уролитины), влияя на их биодоступность. Кроме того, микрофлора кишечника производит многочисленные биоактивные молекулы с низким молекулярным весом, которые могут играть роль в эпигенетических процессах (фолиевая кислота, бутират, биотин и ацетат), а также обеспечивает всасывание и выведение минералов, таких как цинк, селен, йод, кобальт [65, 66]. В экспериментах на крысах и клеточной линии человека THP-1 продемонстрирован эффект индукции экспрессии генов цитокинов IL-8, TNF α и IL-10 воздействием трех штаммов пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* K32, *Bifidobacterium longum* GT15 и *Enterococcus faecium* L-3 и их супернатантов. В частности, в клеточной культуре энтерококки и продукты метаболизма лактобацилл стимулировали экспрессию только TNF α . Он, в свою очередь, активировал универсальный фактор транскрипции Nf-kB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Живые бактерии *B. longum* GT15 приводили к одновременной экспрессии генов, отвечающих за образование цитокинов IL-8, TNF α и IL-10, а живые *E. faecium* L-3 – к увеличению количества мРНК, кодирующей TNF α [67]. Микробиота кишечника через микробные метаболиты может влиять на активность гистондеацетилазы (HDAC), которая вовлечена в различные патологические состояния и заболевания, от рака и колита до сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации. Ингибиторами HDAC является масляная кислота, которая образуется микрофлорой кишечника человека при употреблении клетчатки ягод, фруктов, овощей и бобовых [68].

В исследованиях R.T. Jagoe et al. показано, что у одного и того же человека после голодания и после приема пищи выявляются индивидуальные вариации экспрессии гена, связанные с ожирением и кровяным давлением [69–71]. Во время голодания включается сложная адаптационная программа, запускающая транскрипционные изменения, которые способствуют деградации белка и подавляют окисление глюкозы в мышцах [70]. Это позволяет в дальнейшем определять молекулярный фенотип в контексте с заболеванием. Более того, транскрипционный ответ на прием пищи является устойчивым [69].

Представленные в обзоре данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа человека и качества окружающей среды. Риски также будут находиться в зависимости от модели питания [71]. Понимая механизмы воздействия факторов окружающей среды, а также пищевых веществ на геном, на гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов и другие малоизученные метаболические процессы, протекающие в организме, можно обеспечить более эффективное управление этими сложными процессами.

Однако необходимо отметить, что исследования, проводимые непосредственно на человеке, как правило, ограничиваются поиском генов-маркеров и анализом генных ассоциаций в группах населения с той или иной патологией, хроническим заболеванием или у лиц, находящихся на специальном рационе питания с точно известным содержанием определенных пищевых веществ. Считается, что такие исследования не дают однозначных результатов, так как статистические зависимости являются менее значимыми при объединении результатов, полученных на разных популяциях и этнических группах. Даже внутри генетических подгрупп реакции между людьми на диетические вмешательства могут значительно отличаться [42, 72].

Достижения в области прецизионного питания помогли идентифицировать генетические мутации, которые могут увеличить риск определенных заболеваний, в том числе онкологических, при дефиците тех или других нутриентов. Эти мутации потенциально могут служить новыми или нетрадиционными биомаркерами для прогнозирования заболеваний и доклинических проявлений [73], а также использоваться при моделировании питания таким образом, чтобы снизить негативное воздействие окружающей среды, повысить детоксикационные способности и резистентность организма. Перспективным направлением является комбинирование нутригенетических и фенотипических данных, в том числе биомаркеров, для формирования модели питания.

Выводы. Представленные в обзоре литературные данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа и факторов окружающей среды. Они также будут различными

в зависимости от модели питания. Моделирование питания на основе полученных знаний по геномике, эпигеномике, нутригеномике и нутригеномике является перспективным направлением в системе управления риском экологически обусловленных, профессиональных и других неинфекционных заболеваний, включая онкологические.

Для создания индивидуальных и групповых моделей питания с целью профилактики заболеваний необходим комплексный подход к оценке пер-

сонализированных клинических и фенотипических особенностей, включая личные пищевые предпочтения, пищевую непереносимость и аллергию, культурные и социальные факторы, образ жизни и факторы окружающей среды.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ефремова И.В. Молекулярно-генетические и биохимические аспекты пищевой непереносимости у детей // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 14–17.
2. Косякова Н.И., Андреева Л.А., Панкратова Е.В. Поиск новых возможностей диагностики пищевой аллергии и пищевой непереносимости у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 8. – С. 32–36. DOI: 10.17513/mjpf.13112
3. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 229–232.
4. Касьянова Т.А. Исследование влияния генетики, персонализированного питания и витаминов нутрилайт на изменение массы тела человека // Современная наука и молодые ученые: сборник статей III Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2020. – С. 183–188.
5. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment / M.S. Mani, S.P. Kabekkodu, M.B. Joshi, H.S. Dsouza // Hum. Exp. Toxicol. – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. 1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253
6. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life / S. Hoffjan, D. Nicolae, I. Ostrovnaia, K. Roberg, M. Evans, D.B. Mirel, L. Steiner, K. Walker [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 76, № 4. – P. 696–704. DOI: 10.1086/429418
7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2013. – Т. 248, № 11. – С. 14–18.
8. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 12. – С. 1385–1390. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390
9. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease // Allergy. – 2010. – Vol. 65, № 1. – P. 7–15. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
10. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
11. Панкратова Ю.С., Галяутдинова Р.Р., Дружинская О.И. Мутагенное воздействие ксенобиотиков на организм человека // Актуальные вопросы естественных и технических наук – 2017: сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 61–66.
12. Di Pietro G., Magno L.A.V., Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 153–170. DOI: 10.1517/17425250903427980
13. Schnekenburger M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis // Front. Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P. 170. DOI: 10.3389/fphar.2014.00170
14. Henderson C.J., Wolf C.R. Disruption of the glutathione transferase Pi class genes // Methods Enzymol. – 2005. – Vol. 401. – P. 116–135. DOI: 10.1016/s0076-6879(05)01007-4
15. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma / L. Tamer, M. Calikoğlu, N.A. Ates, H. Yildirim, B. Ercan, E. Saritas, A. Unlü, U. Atik // Respiriology. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 493–498. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00657.x
16. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth / F.D. Gilliland, W.J. Gauderman, H. Vora, E. Rappaport, L. Dubeau // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 5. – P. 710–716. DOI: 10.1164/rccm.2112065
17. London S.J., Romieu I. Gene by environment interaction in asthma // Annu. Rev. Public Health. – 2009. – Vol. 30. – P. 55–80. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.031308.100151
18. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation / M.A. Spiteri, A. Bianco, R.C. Strange, A.A. Fryer // Allergy. – 2000. – Vol. 55, № s61. – P. 15–20. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00502.x
19. Associations between glutathione-S-transferase genotypes and bronchial hyperreactivity patients with di-isocyanate induced asthma. A follow-up study / J. Leppilähti, M.-L. Majuri, T. Sorsa, A. Hirvonen, P. Piirilä // Front. Med. (Lausanne). – 2019. – Vol. 6. – P. 220. DOI: 10.3389/fmed.2019.00220
20. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren / P. Reddy, R.N. Naidoo, T.G. Robins, G. Mentz, S.J. London, H. Li, R. Naidoo // Lung. – 2010. – Vol. 188, № 5. – P. 409–414. DOI: 10.1007/s00408-010-9246-3

21. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease / E. Melén, F. Nyberg, C.M. Lindgren, N. Berglind, M. Zucchelli, E. Nordling, J. Hallberg, M. Svartengren [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, № 8. – P. 1077–1084. DOI: 10.1289/ehp.11117
22. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants / M. Shi, K. Christensen, C.R. Weinberg, P. Romitti, L. Bathum, A. Lozada, R.W. Morris, M. Lovett, J.C. Murray // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 80, № 1. – P. 76–90. DOI: 10.1086/510518
23. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer / M. Welfare, A.M. Adekun, M.F. Bassendine, A.K. Daly // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1999. – Vol. 8, № 4, pt 1. – P. 289–292.
24. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and susceptibility to colorectal cancer in Lynch syndrome / M. Pande, C.I. Amos, D.R. Osterwisch, J. Chen, P.M. Lynch, R. Broaddus, M.L. Frazier // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 9. – P. 2393–2401. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0326
25. The association of NAT1 polymorphisms and colorectal carcinoma risk: evidence from 20,000 subjects / J. Cai, Y. Zhao, C.L. Zhu, J. Li, Z.H. Huang // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 7. – P. 7497–7503. DOI: 10.1007/s11033-012-1583-2
26. Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study / U. Nöthlings, J.F. Yamamoto, L.R. Wilkens, S.P. Murphy, S.-Y. Park, B.E. Henderson, L.N. Kolonel, L. Le Marchand // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 2098–2106. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1218
27. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study / M. Matic, T. Pekmezovic, T. Djukic, J. Mimic-Oka, D. Dragicevic, B. Krivic, S. Suvakov, A. Savic-Radojevic [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1184–1192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005
28. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates / C.E. Mapp, A.A. Fryer, N. De Marzo, V. Pozzato, M. Padoan, P. Boschetto, R.C. Strange, A. Hemmingsen, M.A. Spiteri // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109, № 5. – P. 867–872. DOI: 10.1067/mai.2002.123234
29. Ассоциация генетических полиморфизмов глутатион-S-трансферазы-π1 с офтальмопатологией у работников металлургического производства / М.А. Мельниченко, Н.В. Мальцева, О.Ф. Лыкова, Е.В. Конышева, В.И. Забелин, А.Л. Онищенко // *Молекулярная медицина.* – 2011. – № 1. – С. 22–27.
30. Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы / А.Л. Онищенко, Н.В. Мальцева, А.Ш. Смирнова, О.М. Казанцева, С.И. Макогон // *Офтальмология.* – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 546–551. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-546-551
31. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chinese adults in a sexually dimorphic manner / P. Xu, Y. Zhu, X. Liang, C. Gong, Y. Xu, C. Huang, X.-L. Liu, J.-C. Zhou // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234716. DOI: 10.1371/journal.pone.0234716
32. Effect of Cu, Zn superoxide dismutase on cholesterol metabolism in human hepatocarcinoma (HepG2) cells / P. Mondola, R. Serù, M. Santillo, S. Damiano, M. Bifulco, C. Laezza, P. Formisano, G. Rotilio, M.R. Ciriolo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 295, № 3. – P. 603–609. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00720-9
33. Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours / P. Bhatti, P.A. Stewart, M.S. Linet, A. Blair, P.D. Inskip, P. Rajaraman // *Occup. Environ. Med.* – 2011. – Vol. 68, № 1. – P. 4–9. DOI: 10.1136/oem.2009.048132
34. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai men's and women's health study cohorts / L.M. Liao, M.C. Friesen, Y.-B. Xiang, H. Cai, D.-H. Koh, B.-T. Ji, G. Yang, H.-L. Li [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2016. – Vol. 124, № 1. – P. 97–103. DOI: 10.1289/ehp.1408171
35. Association between haplotypes of manganese superoxide dismutase (SOD2), smoking, and lung cancer risk / C.J. Gallagher, K. Ahn, A.L. Knipe, A.-M. Dyer, J.P. Richie Jr., P. Lazarus, J.E. Muscat // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 20–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.018
36. [Association between SNPs in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese Han population] / X.-D. Li, J.-X. Chen, Y.-M. Liu, S.-B. Su, X. Guo // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* [Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases]. – 2011. – Vol. 29, № 12. – P. 921–924 (in Chinese).
37. Luning Prak E.T., Kazazian H.H. Jr. Mobile elements and the human genome // *Nat. Rev. Genet.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 134–144. DOI: 10.1038/35038572
38. Frequent human genomic DNA transduction driven by LINE-1 retrotransposition / O.K. Pickeral, W. Makalowski, M.S. Boguski, J.D. Boeke // *Genome Res.* – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 411–415. DOI: 10.1101/gr.10.4.411
39. Reading between the LINEs: human genomic variation induced by LINE-1 retrotransposition / F. Sheen, S.T. Sherry, G.M. Risch, M. Robichaux, I. Nasidze, M. Stoneking, M.A. Batzer, G.D. Swergold // *Genome Res.* – 2000. – Vol. 10, № 10. – P. 1496–1508. DOI: 10.1101/gr.149400
40. Altering genomic integrity: heavy metal exposure promotes transposable element-mediated damage / M.E. Morales, G. Servant, C. Ade, A.M. Roy-Engel // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2015. – Vol. 166, № 1. – P. 24–33. DOI: 10.1007/s12011-015-0298-3
41. The synergistic effect between the Mediterranean diet and GSTP1 or NAT2 SNPs decreases breast cancer risk in Greek-Cypriot women / M.G. Kakkoura, M.A. Loizidou, C.A. Demetriou, G. Loucaides, M. Daniel, K. Kyriacou, A. Hadjisavvas // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 545–555. DOI: 10.1007/s00394-015-1099-3
42. Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer / A. Steinbrecher, S. Rohrmann, M. Timofeeva, A. Risch, E. Jansen, J. Linseisen // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 135–143. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0660
43. Lampe J.W. Interindividual differences in response to plant-based diets: implications for cancer risk // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1553S–1557S.
44. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk / M.R. Spitz, C.M. Duphorne, M.A. Detry, P.C. Pillow, C.I. Amos, L. Lei, M. de Andrade, X. Gu [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol. 9, № 10. – P. 1017–1020.

45. GSTP1 and GSTA1 polymorphisms interact with cruciferous vegetable intake in colorectal adenoma risk / M.J. Tjihuis, P.A. Wark, J.M.M.J.G. Aarts, M.H.P.W. Visser, F.M. Nagengast, F.J. Kok, E. Kampman // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 12. – P. 2943–2951. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0591
46. Contribution of Biotransformations Carried Out by the Microbiota, Drug-Metabolizing Enzymes, and Transport Proteins to the Biological Activities of Phytochemicals Found in the Diet / A. Boronat, J. Rodriguez-Morató, G. Serreli, M. Fitó, R.F. Tyndale, M. Deiana, R. de la Torre // *Adv. Nutr.* – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 2172–2189. DOI: 10.1093/advances/nmab085
47. In vivo biological activity of rocket extracts (*Eruca vesicaria* subsp. *sativa* (Miller) Thell) and sulforaphane / M. Villatoro-Pulido, R. Font, S. Saha, S. Obregón-Cano, J. Anter, A. Muñoz-Serrano, A. De Haro-Bailón, A. Alonso-Moraga, M. Del Río-Celestino // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, № 5. – P. 1384–1392. DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.017
48. Erwin J.A., Marchetto M.C., Gage F.H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 497–506. DOI: 10.1038/nrn3730
49. Dietary antioxidants remodel DNA methylation patterns in chronic disease / M. Beetch, S. Harandi-Zadeh, K. Shen, K. Lubecka, D.D. Kitts, H.M. O'Hagan, B. Stefanska // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, № 6. – P. 1382–1408. DOI: 10.1111/bph.14888
50. Soda K. Overview of Polyamines as Nutrients for Human Healthy Long Life and Effect of Increased Polyamine Intake on DNA Methylation // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 164. DOI: 10.3390/cells11010164
51. Effects of fermented rice bran on DEN-induced oxidative stress in mice: GSTP1, LINE-1 methylation, and telomere length ratio / M.-K. Park, J.-C. Lee, J.-W. Lee, S. Kang, J.H. Kim, M.H. Park, S.-J. Hwang, M.J. Lee // *J. Food Biochem.* – 2020. – Vol. 44, № 7. – P. e13274. DOI: 10.1111/jfbc.13274
52. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека / Р.А. Зайнуллин, Э.К. Хуснутдинова, А.Д. Ильина, Р.В. Кунакова, Б.И. Ялаев // *Вестник Башкирского университета.* – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 395–405.
53. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review / A. Nasir, M.M. Hassan Bullo, Z. Ahmed, A. Imtiaz, E. Yaqoob, M. Jadoon, H. Ahmed, A. Afreen, S. Yaqoob // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol. 60, № 8. – P. 1375–1387. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480
54. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases // *J. Postgrad. Med.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 145–149.
55. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells / A. Vardi, R. Bosviel, N. Rabiau, M. Adjakly, S. Satih, P. Dechelotte, J.-P. Boiteux, L. Fontana [et al.] // *In Vivo.* – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 393–400.
56. Antioxidant-rich diet, GSTP1 rs1871042 polymorphism, and gastric cancer risk in a hospital-based case-control study / J. Kim, H. Kim, J. Lee, I.J. Choi, Y.-I. Kim, J. Kim // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 596355. DOI: 10.3389/fonc.2020.596355
57. Childhood brain tumors and maternal cured meat consumption in pregnancy: differential effect by glutathione S-transferases / S.S. Nielsen, B.A. Mueller, S. Preston-Martin, F.M. Farin, E.A. Holly, R. McKean-Cowdin // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2011. – Vol. 20, № 11. – P. 2413–2419. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0196
58. Нелюбина Е.Г. Молекулярные механизмы воздействия пищи на гены // *Парадигма.* – 2019. – № 3. – С. 81–83.
59. A comprehensive understanding about the pharmacological effect of diallyl disulfide other than its anti-carcinogenic activities / H. He, Y. Ma, H. Huang, C. Huang, Z. Chen, D. Chen, Y. Gu, X. Wang, J. Chen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 893. – P. 173803. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173803
60. Garlic oil attenuated nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by modulating the metabolic activation and detoxification enzymes / C.-L. Zhang, T. Zeng, X.-L. Zhao, K.-Q. Xie // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 237–245. DOI: 10.7150/ijbs.5549
61. Garlic organosulfur compounds upregulate the expression of the π class of glutathione S-transferase in rat primary hepatocytes / C.W. Tsai, J.-J. Yang, H.-W. Chen, L.-Y. Sheen, C.-K. Lii // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 11. – P. 2560–2565. DOI: 10.1093/jn/135.11.2560
62. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 3–7. DOI: 10.1097/00041433-200002000-00002
63. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период // *Вопросы детской диетологии.* – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 44–52.
64. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 9. – P. 502–507. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
65. Watts J.L. Using *Caenorhabditis elegans* to uncover conserved functions of omega-3 and omega-6 fatty acids // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 19. DOI: 10.3390/jcm5020019
66. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases / B. Paul, S. Barnes, W. Demark-Wahnefried, C. Morrow, C. Salvador, C. Skibola, T.O. Tollefsbol // *Clin. Epigenetics.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112. DOI: 10.1186/s13148-015-0144-7
67. Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status / F.A. Tomas-Barberan, A. Gonzalez-Sarrias, R. Garcia-Villalba, M.A. Nunez-Sanchez, M.V. Selma, M.T. Garcia-Conesa, J.C. Espin // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – Vol. 61, № 1. – P. 1500901. DOI: 10.1002/mnfr.201500901
68. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo* / О.В. Аверина, Е.И. Ермоленко, А.Ю. Ратушный, Е.А. Тарасова, Ю.Ю. Борцев, Г.Ф. Леонтьева, Т.А. Крамская, М.П. Котылева [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 443–454. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454
69. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors *in vitro* through production of butyric acid and valeric acid / S. Yuille, N. Reichardt, S. Panda, H. Dunbar, I.E. Mulder // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0201073. DOI: 10.1371/journal.pone.0201073

70. The effect of food intake on gene expression in human peripheral blood / A.S. Leonardson, J. Zhu, Y. Chen, K. Wang, J.R. Lamb, M. Reitman, V. Emilsson, E.E. Schadt // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 159–169. DOI: 10.1093/hmg/ddp476

71. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation / R.T. Jagoe, S.H. Lecker, M. Gomes, A.L. Goldberg // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16, № 13. – P. 1697–1712. DOI: 10.1096/fj.02-0312com

72. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech, A. El-Sohemy, L. Cahill, L.R. Ferguson, T.-A.C. French, E.S. Tai, J. Milner, W.-P. Koh [et al.] // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 69–89. DOI: 10.1159/000327772

73. Laddu D., Hauser M. Addressing the nutritional phenotype through personalized nutrition for chronic disease prevention and management // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 62, № 1. – P. 9–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.12.004

Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор) / Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Ю.С. Чернова, И.А. Носова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18

UDC 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.eng



Review

MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF HEALTH RISKS AND THEIR ASSOCIATION WITH ADVERSE ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND DIETS (SYSTEMIC REVIEW)

T.V. Mazhaeva, S.E. Dubenko, J.S. Chernova, I.A. Nosova

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popova Str., Ekaterinburg, 620014, Russian Federation

At present, it is vital to examine adverse effects produced on gene expression by negative environmental factors and nutrients. In this study, our aim was to generalize data available in literature on an association between health risks and polymorphisms of genes that participated in xenobiotic detoxification and allergic status, food intolerance included, in adults and children. We also considered influence exerted by various components in diets on gene expression.

Available research data indicate that GSTP1 and SOD gene polymorphisms have their effects on a decline in detoxification and antioxidant functions and early development of allergic, occupational and oncological diseases under exposure to harmful chemicals. Micronutrients in diets that can protect from adverse effects produced by chemicals can act not only as substrates but also as detoxification enzyme inducers. Great quantities of biologically active compounds in the Mediterranean diet are assumed to be able to modulate functional activity of certain genes. Such nutrients as polyphenols, flavonoids, catechins, glucosinolates, anthocyanins, stilbenes, carotenoids, polyamines, spermidine and spermine produce anti-genotoxic and anti-carcinogenic effects.

Use of combined nutrigenetic and phenotypic data seems a promising trend in effective modeling of a healthy diet.

The research data outlined in this review indicate there is solid evidence that health risks can depend on a genotype, phenotype and quality of the environment. These risks also differ depending on a diet. Modeling a healthy diet based on available knowledge on nutritional genetic and nutritional genomics is a promising trend within non-carcinogenic health risk management, including risks of oncological diseases caused by exposure to adverse environmental factors.

Keywords: *gene polymorphism, detoxification, environment, phenotype, genotype, nutritional genetics, nutritional genomics, nutrients, biologically active compounds.*

© Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Chernova J.S., Nosova I.A., 2022

Tatyana V. Mazhaeva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: mazhaeva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>).

Svetlana E. Dubenko – Candidate of Medical Sciences, nutritionist at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: dubenko@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>).

Julia S. Chernova – Junior Researcher at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: chernovaus@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-8118>).

Irina A. Nosova – Junior Researcher at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: chirkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2607-4097>).

References

1. Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Efremova I.V. Molecular-genetic and biochemical aspects of food intolerance in children. *Voprosy detskoj dietologii*, 2012, vol. 10, no. 3, pp. 14–17 (in Russian).
2. Kosyakova N.I., Andreeva L.A., Pankratova E.V. Search for new ways to diagnose food allergies and food intolerance in children. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*, 2020, no. 8, pp. 32–36. DOI: 10.17513/mjpf.13112 (in Russian).
3. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance. *Meditsina: teoriya i praktika*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 229–232 (in Russian).
4. Kasyanova T.A. Study of the influence of genetics and personalized nutrition and nutrilitate vitamins to change the body weight of the person. *Sovremennaya nauka i molodye uchenye: sbornik statei III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, Penza, 2020, pp. 183–188 (in Russian).
5. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2019, vol. 38, no. 9, pp. 1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253
6. Hoffjan S., Nicolae D., Ostrovskaya I., Roberg K., Evans M., Mirel D.B., Steiner L., Walker K. [et al.]. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no. 4, pp. 696–704. DOI: 10.1086/429418
7. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. A strategic approaches to improving prevention of diseases associated with influence of environmental factors. *ZNiSO*, 2013, vol. 248, no. 11, pp. 14–18 (in Russian).
8. Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaikhova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 with the risk of developing diseases (literature review). *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 12, pp. 1385–1390. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390 (in Russian).
9. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*, 2010, vol. 65, no. 1, pp. 7–15. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
10. Soodaeva S.K. Svobodnoradikal'nye mekhanizmy povrezhdeniya pri boleznyakh organov dykhaniya [Free radical mechanisms of damage in diseases of the respiratory system]. *Pul'monologiya*, 2012, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).
11. Pankratova Yu.S., Galyautdinova R.R., Druzhinskaya O.I. Mutagennoe vozdeistvie ksenobiotikov na organizm cheloveka [Mutagenic effects of xenobiotics on the human body]. *Aktual'nye voprosy estestvennykh i tekhnicheskikh nauk – 2017: sbornik materialov vsrossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, 2017, pp. 61–66 (in Russian).
12. Di Pietro G., Magno L.A.V., Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 153–170. DOI: 10.1517/17425250903427980
13. Schneckeburger M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Front. Pharmacol.*, 2014, vol. 5, pp. 170. DOI: 10.3389/fphar.2014.00170
14. Henderson C.J., Wolf C.R. Disruption of the glutathione transferase Pi class genes. *Methods Enzymol.*, 2005, vol. 401, pp. 116–135. DOI: 10.1016/s0076-6879(05)01007-4
15. Tamer L., Calikoğlu M., Ates N.A., Yildirim H., Ercan B., Saritas E., Unlü A., Atik U. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology*, 2004, vol. 9, no. 4, pp. 493–498. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00657.x
16. Gilliland F.D., Gauderman W.J., Vora H., Rappaport E., Dubeau L. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 166, no. 5, pp. 710–716. DOI: 10.1164/rccm.2112065
17. London S.J., Romieu I. Gene by environment interaction in asthma. *Annu. Rev. Public Health*, 2009, vol. 30, pp. 55–80. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.031308.100151
18. Spiteri M.A., Bianco A., Strange R.C., Fryer A.A. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation. *Allergy*, 2000, vol. 55, no. s61, pp. 15–20. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00502.x
19. Leppilähti J., Majuri M.-L., Sorsa T., Hirvonen A., Piirilä P. Associations between glutathione-S-transferase genotypes and bronchial hyperreactivity patients with di-isocyanate induced asthma. A follow-up study. *Front. Med. (Lausanne)*, 2019, vol. 6, pp. 220. DOI: 10.3389/fmed.2019.00220
20. Reddy P., Naidoo R.N., Robins T.G., Mentz G., London S.J., Li H., Naidoo R. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren. *Lung*, 2010, vol. 188, no. 5, pp. 409–414. DOI: 10.1007/s00408-010-9246-3
21. Melén E., Nyberg F., Lindgren C.M., Berglund N., Zucchelli M., Nordling E., Hallberg J., Svartengren M. [et al.]. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ. Health Perspect.*, 2008, vol. 116, no. 8, pp. 1077–1084. DOI: 10.1289/ehp.11117
22. Shi M., Christensen K., Weinberg C.R., Romitti P., Bathum L., Lozada A., Morris R.W., Lovett M., Murray J.C. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 80, no. 1, pp. 76–90. DOI: 10.1086/510518
23. Welfare M., Adekun A.M., Bassendine M.F., Daly A.K. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, vol. 8, no. 4, pt. 1, pp. 289–292.
24. Pande M., Amos C.I., Osterwisch D.R., Chen J., Lynch P.M., Broaddus R., Frazier M.L. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and susceptibility to colorectal cancer in Lynch syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, vol. 17, no. 9, pp. 2393–2401. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0326
25. Cai J., Zhao Y., Zhu C.L., Li J., Huang Z.H. The association of NAT1 polymorphisms and colorectal carcinoma risk: evidence from 20,000 subjects. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, vol. 39, no. 7, pp. 7497–7503. DOI: 10.1007/s11033-012-1583-2

26. Nöthlings U., Yamamoto J.F., Wilkens L.R., Murphy S.P., Park S.-Y., Henderson B.E., Kolonel L.N., Le Marchand L. Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009, vol. 18, no. 7, pp. 2098–2106. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1218
27. Matic M., Pekmezovic T., Djukic T., Mimic-Oka J., Dragicevic D., Krivic B., Suvakov S., Savic-Radojevic A. [et al.]. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. *Urol. Oncol.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1184–1192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005
28. Mapp C.E., Fryer A.A., De Marzo N., Pozzato V., Padoan M., Boschetto P., Strange R.C., Hemmingsen A., Spiteri M.A. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, vol. 109, no. 5, pp. 867–872. DOI: 10.1067/mai.2002.123234
29. Mel'nichenko M.A., Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Konyshva E.V., Zabelin V.I., Onishchenko A.L. Association of glutathione-S-transferase- π 1 gene polymorphisms with ophthalmopathology in metallurgical workers. *Molekulyarnaya medicina*, 2011, no. 1, pp. 22–27 (in Russian).
30. Onishchenko A.L., Maltseva N.V., Smirnova A.S., Kazantseva O.M., Makogon S.I. A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Oftal'mologiya*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 546–551. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-546-551 (in Russian).
31. Xu P., Zhu Y., Liang X., Gong C., Xu Y., Huang C., Liu X.-L., Zhou J.-C. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chinese adults in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, pp. e0234716. DOI: 10.1371/journal.pone.0234716
32. Mondola P., Serù R., Santillo M., Damiano S., Bifulco M., Laezza C., Formisano P., Rotilio G., Ciriolo M.R. Effect of Cu, Zn superoxide dismutase on cholesterol metabolism in human hepatocarcinoma (HepG2) cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, vol. 295, no. 3, pp. 603–609. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00720-9
33. Bhatti P., Stewart P.A., Linet M.S., Blair A., Inskip P.D., Rajaraman P. Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours. *Occup. Environ. Med.*, 2011, vol. 68, no. 1, pp. 4–9. DOI: 10.1136/oem.2009.048132
34. Liao L.M., Friesen M.C., Xiang Y.-B., Cai H., Koh D.-H., Ji B.-T., Yang G., Li H.-L. [et al.]. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai men's and women's health study cohorts. *Environ. Health Perspect.*, 2016, vol. 124, no. 1, pp. 97–103. DOI: 10.1289/ehp.1408171
35. Gallagher C.J., Ahn K., Knipe A.L., Dyer A.-M., Richie J.P. Jr., Lazarus P., Muscat J.E. Association between haplotypes of manganese superoxide dismutase (SOD2), smoking, and lung cancer risk. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009, vol. 46, no. 1, pp. 20–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.018
36. Li X.-D., Chen J.-X., Liu Y.-M., Su S.-B., Guo X. [Association between SNPs in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese Han population]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi [Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases]*, 2011, vol. 29, no. 12, pp. 921–924 (in Chinese).
37. Luning Prak E.T., Kazazian H.H. Jr. Mobile elements and the human genome. *Nat. Rev. Genet.*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 134–144. DOI: 10.1038/35038572
38. Pickeral O.K., Makołowski W., Boguski M.S., Boeke J.D. Frequent human genomic DNA transduction driven by LINE-1 retrotransposition. *Genome Res.*, 2000, vol. 10, no. 4, pp. 411–415. DOI: 10.1101/gr.10.4.411
39. Sheen F., Sherry S.T., Risch G.M., Robichaux M., Nasidze I., Stoneking M., Batzer M.A., Swergold G.D. Reading between the LINEs: human genomic variation induced by LINE-1 retrotransposition. *Genome Res.*, 2000, vol. 10, no. 10, pp. 1496–1508. DOI: 10.1101/gr.149400
40. Morales M.E., Servant G., Ade C., Roy-Engel A.M. Altering genomic integrity: heavy metal exposure promotes transposable element-mediated damage. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2015, vol. 166, no. 1, pp. 24–33. DOI: 10.1007/s12011-015-0298-3
41. Kakkoura M.G., Loizidou M.A., Demetriou C.A., Loucaides G., Daniel M., Kyriacou K., Hadjisavvas A. The synergistic effect between the Mediterranean diet and GSTP1 or NAT2 SNPs decreases breast cancer risk in Greek-Cypriot women. *Eur. J. Nutr.*, 2017, vol. 56, no. 2, pp. 545–555. DOI: 10.1007/s00394-015-1099-3
42. 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, vol. 19, no. 1, pp. 135–143. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0660
43. Lampe J.W. Interindividual differences in response to plant-based diets: implications for cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, vol. 89, no. 5, pp. 1553S–1557S.
44. Spitz M.R., Duphorne C.M., Detry M.A., Pillow P.C., Amos C.I., Lei L., de Andrade M., Gu X. [et al.]. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, vol. 9, no. 10, pp. 1017–1020.
45. Tijhuis M.J., Wark P.A., Aarts J.M.M.J.G., Visker M.H.P.W., Nagengast F.M., Kok F.J., Kampman E. GSTP1 and GSTA1 polymorphisms interact with cruciferous vegetable intake in colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, vol. 14, no. 12, pp. 2943–2951. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0591
46. Boronat A., Rodriguez-Morató J., Serreli G., Fitó M., Tyndale R.F., Deiana M., de la Torre R. Contribution of Bio-transformations Carried Out by the Microbiota, Drug-Metabolizing Enzymes, and Transport Proteins to the Biological Activities of Phytochemicals Found in the Diet. *Adv. Nutr.*, 2021, vol. 12, no. 6, pp. 2172–2189. DOI: 10.1093/advances/nmab085
47. Villatoro-Pulido M., Font R., Saha S., Obregón-Cano S., Anter J., Muñoz-Serrano A., De Haro-Bailón A., Alonso-Moraga A., Del Río-Celestino M. In vivo biological activity of rocket extracts (*Eruca vesicaria* subsp. *sativa* (Miller) Thell) and sulfuraphane. *Food Chem. Toxicol.*, 2012, vol. 50, no. 5, pp. 1384–1392. DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.017
48. Erwin J.A., Marchetto M.C., Gage F.H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2014, vol. 15, no. 8, pp. 497–506. DOI: 10.1038/nrn3730
49. Beetch M., Harandi-Zadeh S., Shen K., Lubecka K., Kitts D.D., O'Hagan H.M., Stefanska B. Dietary antioxidants remodel DNA methylation patterns in chronic disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2020, vol. 177, no. 6, pp. 1382–1408. DOI: 10.1111/bph.14888

50. Soda K. Overview of Polyamines as Nutrients for Human Healthy Long Life and Effect of Increased Polyamine Intake on DNA Methylation. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 164. DOI: 10.3390/cells11010164
51. Park M.-K., Lee J.-C., Lee J.-W., Kang S., Kim J.H., Park M.H., Hwang S.-J., Lee M.J. Effects of fermented rice bran on DEN-induced oxidative stress in mice: GSTP1, LINE-1 methylation, and telomere length ratio. *J. Food Biochem.*, 2020, vol. 44, no. 7, pp. e13274. DOI: 10.1111/jfbc.13274
52. Zaynullin R.A., Khusnutdinova E.K., Ilyina A.D., Kunakova R.V., Yalaev B.I. Effect of flavonoids on expression of human genes. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 395–405 (in Russian).
53. Nasir A., Hassan Bullo M.M., Ahmed Z., Imtiaz A., Yaqoob E., Jadoon M., Ahmed H., Afreen A., Yaqoob S. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2020, vol. 60, no. 8, pp. 1375–1387. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480
54. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J. Postgrad. Med.*, 2004, vol. 50, no. 2, pp. 145–149.
55. Vardi A., Bosviel R., Rabiau N., Adjakly M., Satih S., Dechelotte P., Boiteux J.-P., Fontana L. [et al.]. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *In Vivo*, 2010, vol. 24, no. 4, pp. 393–400.
56. Kim J., Kim H., Lee J., Choi I.J., Kim Y.-I., Kim J. Antioxidant-rich diet, GSTP1 rs1871042 polymorphism, and gastric cancer risk in a hospital-based case-control study. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 10, pp. 596355. DOI: 10.3389/fonc.2020.596355
57. Nielsen S.S., Mueller B.A., Preston-Martin S., Farin F.M., Holly E.A., McKean-Cowdin R. Childhood brain tumors and maternal cured meat consumption in pregnancy: differential effect by glutathione S-transferases. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, vol. 20, no. 11, pp. 2413–2419. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0196
58. Nelyubina E.G. Molekulyarnye mekhanizmy vozdeistviya pishchi na geny [Molecular mechanisms of food influence on genes]. *Paradigma*, 2019, no. 3, pp. 81–83.
59. He H., Ma Y., Huang H., Huang C., Chen Z., Chen D., Gu Y., Wang X., Chen J. A comprehensive understanding about the pharmacological effect of diallyl disulfide other than its anti-carcinogenic activities. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, vol. 893, pp. 173803. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173803
60. Zhang C.-L., Zeng T., Zhao X.-L., Xie K.-Q. Garlic oil attenuated nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by modulating the metabolic activation and detoxification enzymes. *Int. J. Biol. Sci.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 237–245. DOI: 10.7150/ijbs.5549
61. Tsai C.W., Yang J.-J., Chen H.-W., Sheen L.-Y., Lii C.-K. Garlic organosulfur compounds upregulate the expression of the π class of glutathione S-transferase in rat primary hepatocytes. *J. Nutr.*, 2005, vol. 135, no. 11, pp. 2560–2565. DOI: 10.1093/jn/135.11.2560
62. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2000, vol. 11, no. 1, pp. 3–7. DOI: 10.1097/00041433-200002000-00002
63. Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics: new trends in nutrition science in the postgenomic period. *Voprosy detskoi dietologii*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 44–52.
64. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 2006, vol. 60, no. 9, pp. 502–507. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
65. Watts J.L. Using *Caenorhabditis elegans* to uncover conserved functions of omega-3 and omega-6 fatty acids. *J. Clin. Med.*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 19. DOI: 10.3390/jcm5020019
66. Paul B., Barnes S., Demark-Wahnefried W., Morrow C., Salvador C., Skibola C., Tollefsbol T.O. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin. Epigenetics*, 2015, vol. 7, pp. 112. DOI: 10.1186/s13148-015-0144-7
67. Tomas-Barberan F.A., Gonzalez-Sarrias A., Garcia-Villalba R., Nunez-Sanchez M.A., Selma M.V., Garcia-Conesa M.T., Espin J.C. Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: metabolites as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2017, vol. 61, no. 1, pp. 1500901. DOI: 10.1002/mnfr.201500901
68. Averina O.V., Ermolenko E.I., Ratushnyi A.Yu., Tarasova E.A., Borschev Yu.Yu., Leontieva G.F., Kramskaya T.A., Kotyleva M.P. [et al.]. Influence of probiotics on cytokine production in the in vitro and in vivo systems. *Meditinskaya immunologiya*, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 443–454. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454 (in Russian).
69. Yuille S., Reichardt N., Panda S., Dunbar H., Mulder I.E. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0201073. DOI: 10.1371/journal.pone.0201073
70. Leonardson A.S., Zhu J., Chen Y., Wang K., Lamb J.R., Reitman M., Emilsson V., Schadt E.E. The effect of food intake on gene expression in human peripheral blood. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, vol. 19, no. 1, pp. 159–169. DOI: 10.1093/hmg/ddp476
71. Jagoe R.T., Lecker S.H., Gomes M., Goldberg A.L. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *FASEB J.*, 2002, vol. 16, no. 13, pp. 1697–1712. DOI: 10.1096/fj.02-0312com
72. Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.-A.C., Tai E.S., Milner J., Koh W.-P. [et al.]. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2011, vol. 4, no. 2, pp. 69–89. DOI: 10.1159/000327772
73. Laddu D., Hauser M. Addressing the nutritional phenotype through personalized nutrition for chronic disease prevention and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2019, vol. 62, no. 1, pp. 9–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.12.004

Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Chernova J.S., Nosova I.A. Molecular and genetic aspects of health risks and their association with adverse environmental conditions and diets (systemic review). *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.eng

Получена: 04.10.2022

Одобрена: 08.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022