

Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири

Е.В. Беляева , О.А. Ершова, Т.А. Астахова, О.В. Бугун

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Роль глутатион-S-трансфераз в жизнедеятельности клетки и всего организма связана с их участием в процессах детоксикации ксенобиотиков и антиоксидантной защите. Генетическая вариабельность генов глутатион-S-трансфераз проявляется в различной ферментативной активности соответствующих белковых продуктов. В работе представлен сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов трех генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у подростков из двух этнических групп – русских и бурят. Для этого было проведено генотипирование образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции. Показано, что между сравниваемыми группами подростков наблюдаются статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей *A*, *B*, *C* гена *GSTP1* ($p = 0.026$). Аллель «дикого» типа *A*, кодирующий «активный» вариант фермента, чаще встречается у коренного населения, в этногруппе бурят ($p = 0.012$). Аллель *B*, продуктом которого является «медленный» вариант фермента, напротив, чаще отмечается у пришлого населения, в этногруппе русских ($p = 0.014$). По генам *GSTM1* и *GSTT1* статистически значимых различий по частоте встречаемости «нулевых» и «функциональных» генотипов между сравниваемыми группами не обнаружено. Тем не менее отмечена тенденция увеличения частоты «нулевого» генотипа гена *GSTM1* у пришлого населения; кроме этого, частота «нулевого» генотипа одновременно по двум генам, *GSTM1* и *GSTT1*, в этногруппе русских почти в два раза больше. Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что в этногруппе бурят, которая относится к коренному населению Восточной Сибири, лучше сформированы адаптационные механизмы, позволяющие глутатион-S-трансферазам эффективно защищать клетку от токсического действия эндогенных и экзогенных соединений.

Ключевые слова: глутатионтрансферазы; полиморфизм генов; этнические группы; подростки.

Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia

E.V. Belyaeva , O.A. Yershova, T.A. Astahova, O.V. Bugun

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The role of glutathione S-transferase for the life of the cell and the entire organism is related to their participation in the processes of detoxification of xenobiotics and antioxidant protection. Genetic variability of glutathione S-transferases appears in the form of different enzymatic activity of the corresponding protein products. In this study, a comparative analysis was conducted on the frequency of genotypes of three genes in the glutathione S-transferases gene superfamily (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) from representatives of two ethnic groups, Russian and Buryat. To this end, genetic typing of DNA samples was performed by polymerase chain reaction. Statistically significant differences in the frequency of occurrence of alleles *A*, *B*, *C* of the *GSTP1* gene ($p = 0.026$) were found between the groups of teenagers compared. It was found that the frequency of the allele *A*, which codes for the active variant enzyme, is significantly higher in the Buryat ethnic group ($p = 0.012$). The allele *B*, the product of which is a "slow" version of the enzyme, was significantly more common in the Russian ethnic group ($p = 0.014$). In the *GSTM1* and *GSTT1* genes, no statistically significant differences in the frequency of occurrence of "zero" and "functional" genotypes between the compared groups of teenagers were found. However, there was a tendency to increase in the frequency of the "zero" genotype of the *GSTM1* gene in the Russian ethnic group. In addition, the frequency of the "zero" genotype in two genes *GSTM1* and *GSTT1* at once was almost two times higher in the Russian ethnic group than in the Buryat ethnic group.

Key words: glutathione S-transferase; gene polymorphism; ethnic groups; teenagers.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(5):576-580. DOI 10.18699/VJ17.274

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Belyaeva E.V., Yershova O.A., Astahova T.A., Bugun O.V. Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(5):576-580. DOI 10.18699/VJ17.274 (in Russian)

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз кодируют аминокислотную последовательность ферментов, которые участвуют в защитных метаболических реакциях, протекающих в клетке, играя важнейшую роль в жизнедеятельности всего организма (Кулинский, 1999). У млекопитающих глутатион-S-трансферазы присутствуют практически во всех органах и тканях и начинают экспрессироваться еще в эмбриональном периоде развития (Van Lieshout et al., 1998; Кулинский, Колесниченко, 2009).

Одна из главных функций глутатион-S-трансфераз – участие в процессах детоксикации ксенобиотиков. Так как эти вещества являются чужеродными для организма, в клетке запускаются метаболические реакции, направленные на снижение их активности (Hayes et al., 2005; Tew, Townsend, 2012; Wu, Dong, 2012). Наряду с детоксикацией глутатион-S-трансферазы участвуют в антиоксидантной защите клетки, восстанавливая органические гидроперекиси до спиртов, в результате чего происходит обезвреживание продуктов перекисного окисления липидов и пероксидов ДНК (Hayes et al., 2005). Сохранение оптимального для клетки соотношения восстановленного и окисленного глутатиона важно для ее жизнеспособности (Калинина и др., 2014).

Классификация глутатион-S-трансфераз основана на сходстве их аминокислотной последовательности и включает восемь классов, обозначенных буквами греческого алфавита: α , ζ , θ , κ , μ , π , σ , ω (Hayes et al., 2005; Wu, Dong, 2012). К настоящему времени наиболее изучены следующие классы глутатион-S-трансфераз: *GSTM*, *GSTT* и *GSTP*. Семейства *GSTM* и *GSTT* состоят из кластера генов. В семействах *GSTP* один фермент и, соответственно, один ген. Гены глутатион-S-трансфераз характеризуются наличием полиморфизмов, что приводит к появлению ферментов с измененной аминокислотной последовательностью. Присутствие изоформ ферментов в генотипе человека эволюционно связано с его адаптацией к различным климатическим, экологическим и другим факторам (Спицин, 2008).

В семействах *GSTM* и *GSTT* наиболее изучен инсерционно/делеционный полиморфизм генов *GSTM1* (глутатионтрансфераза класса μ -1) и *GSTT1* (глутатионтрансфераза класса θ -1). Указанный полиморфизм затрагивает структурную часть генов, что приводит к полному отсутствию соответствующих ферментов. Гены *GSTM1* и *GSTT1* картированы на хромосомах 1 (1p13.3) и 22 (22q11.2) соответственно. Частота гомозигот по делетированным аллелям в различных этнических группах варьирует для генов: *GSTM1* от 35 до 50 %, *GSTT1* – от 25 до 52 %.

В гене *GSTP1* (глутатионтрансфераза класса π -1) наиболее изучен полиморфизм, связанный с заменой нуклеотидов в 313-м и 341-м положениях гена. В результате *A313G* замены при синтезе фермента в 105-м положении пептида аминокислота изолейцин меняется на валин (ile/val). Нуклеотидная замена *C341T* приводит к замене аминокислоты аланин на валин (ala/val) в 114-м положении пептида. Обе мутации находятся в активном центре фермента и значительно снижают его функциональную активность (Ishii et al., 1999). Вышеперечисленные нуклеотидные замены приводят к появлению четырех аллелей гена *GSTP1* – *A*, *B*, *C*, *D*. Аллель *A* – «дикого» типа,

кодирует «активный» вариант фермента, аллели *B*, *C*, *D* имеют нуклеотидные замены и кодируют «медленные» варианты белка (Watson et al., 1998). Ген *GSTP1* локализован на хромосоме 11 (11q13).

Так как полиморфные варианты глутатион-S-трансфераз определяют различную ферментативную активность соответствующих белковых продуктов, индивидуумы, в зависимости от особенностей генома, могут обладать повышенной чувствительностью или устойчивостью к действию повреждающих факторов (Мусин и др., 2014). Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития ряда заболеваний (Сальникова и др., 2008; Генетический паспорт..., 2009; Лабыгина и др., 2009; Шенин и др., 2009; Глыбочко и др., 2013; Полтанова и др., 2013). Клинические проявления мультифакториальных заболеваний могут иметь отличия у представителей разных этнических групп, что связано с разницей в частоте аллелей и генотипов полиморфных генов в популяциях человека (Даренская, 2012). Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансфераз широко изучается в связи с предрасположенностью к ряду заболеваний человека, при этом недостаточно изучена частота аллелей и генотипов этих генов у представителей некоторых этносов. В популяционных исследованиях данные о полиморфизме генов используются при решении вопросов, связанных с эволюцией популяций человека, их происхождением, родством и историческим развитием (Лимборская и др., 2012). Цель нашего исследования – проведение сравнительного анализа частоты генотипов трех генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у представителей двух этнических групп – русских и бурят, – проживающих на одной территории.

Материалы и методы

Группы исследования были сформированы в Усть-Ордынском Бурятском округе, на юго-востоке Иркутской области. Участниками исследования стали 119 подростков 14–17 лет, среди которых 55 были представителями бурятской (коренной) и 64 – русской (пришлой) этногрупп. Сравнимые группы сопоставимы по полу и возрасту. Этническая принадлежность подростков определялась с учетом фенотипических особенностей и данных генеалогического анамнеза. Группы исследования формировали методом случайной сплошной выборки во время проведения профилактических осмотров в школах. В работе с группами подростков соблюдались этические принципы Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013 г.).

В группах подростков проведено молекулярно-генетическое исследование трех генов глутатион-S-трансфераз: *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*. В генах *GSTM1* и *GSTT1* изучали делеционный полиморфизм, в гене *GSTP1* определяли два полиморфизма, связанных с заменой нуклеотидов $A > G$ в 313-м положении и $T > C$ в 341-м положении гена. Материалом для исследования полиморфизма генов служили образцы цельной венозной крови, забор которой производился из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3. В дальнейшем из образцов крови

выделяли ДНК с использованием комплекта реагентов «ДНК-Сорб-В» (производитель ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Полиморфизм генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* исследовали с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в автоматическом термоциклере «Терцик». Определение генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* осуществляли с использованием наборов реагентов для амплификации ДНК (производитель ГосНИИгенетика, Россия), согласно рекомендациям производителя. Наборы реагентов для выявления генетического полиморфизма в генах *GSTM1*, *GSTT1* позволяли находить гомозиготные по делециям варианты генотипов. Гомозиготные без делеции и гетерозиготные генотипы учитывались вместе. Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 2 % агарозном геле с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия. Результаты интерпретировали по наличию или отсутствию специфических фрагментов ДНК: 215, 350, 480 п. н. Фрагмент ДНК 350 п. н. соответствовал внутреннему контролю прохождения ПЦР. «Нулевым» генотипом по гену *GSTM1* считали образцы с фрагментом 350 п. н. и отсутствующим фрагментом 215 п. н., «функциональным» генотипом по гену *GSTM1* – образцы с фрагментами 215 и 350 п. н. «Нулевым» генотипом по гену *GSTT1* считали образцы с фрагментом 350 п. н. и отсутствующим фрагментом 480 п. н., «функциональным» генотипом по гену *GSTT1* – образцы с фрагментами 480 и 350 п. н.

Генотипирование полиморфных вариантов гена *GSTP1* проводили наборами реагентов для амплификации ДНК с последующей рестрикцией (производитель ООО «Центр Молекулярной Генетики», Россия), согласно инструкции производителя. Указанные наборы реагентов позволяли выявлять две нуклеотидные замены в гене *GSTP1* в 313-м и 341-м положениях гена. Интерпретировали результаты по наличию или отсутствию специфических фрагментов ДНК: 112 п. н. – мутация в 341-м положении гена, 131 п. н. – отсутствие мутации в 341-м положении, 152 п. н. – отсутствие мутации в 313-м положении, 174 п. н. – мутация в 313-м положении гена. В зависимости от наличия или отсутствия нуклеотидных замен в двух положениях гена регистрировали аллельные варианты *A*, *B*, *C*. Наличие фрагментов ДНК 152 и 131 п. н. соответствовало аллелю *A* и свидетельствовало об отсутствии мутаций в 313-м и 341-м положениях гена. Наличие фрагментов 174 и 131 п. н. – аллель *B*, нуклеотидная замена в 313-м положении гена и отсутствие мутации в 341-м положении. Наличие фрагментов 174 и 112 п. н. – аллель *C*, нуклеотидные замены в 313-м и 341-м положениях гена. Исследование амплифицированных и рестрицированных фрагментов ДНК гена *GSTP1* проводили в 7 % акриламидном геле. Результаты электрофореза генетических полиморфизмов в генах *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* анализировали в проходящем УФ-свете с использованием трансиллюминатора с кабинетом для просмотра гелей «Биоком» и видеосистемой для регистрации Gel Imager (производитель Helicon, Россия).

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы Biostat и STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США (правообладатель лицензии – Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции

человека СО РАМН)). При анализе различий между качественными переменными применяли критерий χ^2 . Для оценки разницы долей использовали z-критерий. Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий между группами отклоняли при уровне значимости 5 % (Гланц, 1999).

Результаты и обсуждение

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма трех генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у представителей коренной (бурятской) и пришлой (русской) этногрупп, проживающих в Усть-Ордынском Бурятском округе Иркутской области. По гену *GSTP1* исследован генетический полиморфизм, связанный с заменой нуклеотидов в двух положениях гена – *A313G*, *C341T*. В русской этнической группе частоты аллелей и генотипов находятся в равновесном соотношении в соответствии с законом Харди–Вайнберга как для маркера *A313G* ($\chi^2 = 2.93$; d. f. = 1; $p > 0.05$), так и для маркера *C341T* ($\chi^2 = 0.09$; d. f. = 1; $p > 0.05$). В этнической группе бурят сохраняется равновесие между частотами аллелей и генотипов для маркера *A313G* ($\chi^2 = 0.77$; d. f. = 1; $p > 0.05$), а для маркера *C341T* наблюдается незначительное отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0.04$; d. f. = 1; $p < 0.05$), которое вызвано отсутствием гомозигот по *T* аллелю. Возможной причиной несоответствия частоты аллелей фактической частоте генотипов полиморфного маркера *C341T* у представителей коренного населения может быть недостаточная численность указанной группы.

Различные комбинации нуклеотидных замен в 313-м и 341-м положениях гена *GSTP1* приводят к появлению трех аллельных вариантов: аллель *A* не имеет нуклеотидных замен – аллель «дикого» типа; аллели *B*, *C* содержат замены. В нашем исследовании частота аллелей *A*, *B*, *C* гена *GSTP1* распределилась следующим образом: в этногруппе бурят она составила 0.809; 0.164; 0.027; в этногруппе русских – 0.657; 0.307; 0.036 соответственно. Таким образом, между сравниваемыми группами наблюдаются статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей гена *GSTP1* ($\chi^2 = 7.301$; d. f. = 2; $p = 0.026$). Так, аллель *A*, кодирующий «активный» вариант фермента, статистически значимо чаще встречается у представителей коренного населения ($z = 2.526$; $p = 0.012$). Аллель *B*, продуктом которого является «медленный» вариант фермента, напротив, статистически значимо чаще встречается у представителей пришлого населения ($z = 2.465$; $p = 0.014$). По частоте встречаемости аллеля *C* статистически значимых различий не обнаружено ($z = 0.039$; $p = 0.969$).

Показано, что суммарная частота встречаемости «медленных» вариантов аллелей гена *GSTP1* (аллели *B*, *C*) в популяциях мира широко варьирует: от 21 % у монголоидов, 33 % у европеоидов до 42 % у негроидов (Garte et al., 2001). Результаты нашего исследования подтверждают эти данные. Так, частота «медленных» вариантов аллелей гена *GSTP1* у коренного населения, которое относится к монголоидам, составила 19.1, а у пришлого населения, относящегося к европеоидам, – 34.3 %. Обнаруженные различия в частоте «медленных» вариантов аллелей гена *GSTP1* статистически значимы ($z = 2.526$; $p = 0.012$).

Гены *GSTM1* и *GSTT1* исследованы по делеционному полиморфизму. В результате обширных делеций в указанных генах синтез соответствующих ферментов не происходит. Возможные варианты генотипов делят на «функциональные», когда фермент образуется, и «нулевой», когда фермент не синтезируется. Частота «нулевого» генотипа у представителей коренного и пришлого населения по гену *GSTM1* составила 48.1 и 60.9 %; по гену *GSTT1* – 22.2 и 18.8 % соответственно (рисунок). Несмотря на то что разность долей по гену *GSTM1* в сравниваемых этнических группах составила 12.8 %, статистически значимых различий по частоте встречаемости «нулевых» генотипов как по гену *GSTM1* ($z = 1.207$; $p = 0.228$), так и по гену *GSTT1* ($z = 0.228$; $p = 0.820$) не обнаружено.

Проведен также сравнительный частотный анализ возможных комбинаций генотипов по генам *GSTM1* и *GSTT1*. Обнаружено, что в этногруппе бурят частота «нулевого» генотипа одновременно по двум этим генам составила 9.2 %, в этногруппе русских – почти в два раза больше, 17.6 %. Тем не менее полученные различия не являются статистически значимыми ($z = 0.517$; $p = 0.605$).

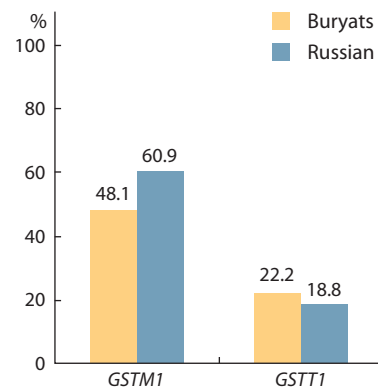
Наши данные о различиях в частоте «нулевых» генотипов в этнических группах подтверждают другие исследования (Hatagima et al., 2000). При изучении полиморфизма гена *GSTM1* в этнических группах, проживающих в двух крупных городах Бразилии – Рио-де-Жанейро и Бразилиа, обнаружена тенденция к снижению частоты «нулевых» генотипов в популяциях чернокожих жителей по сравнению с белокожими. Так, среди чернокожих жителей Рио-де-Жанейро частота «нулевого» генотипа составила 42, а среди белокожих – 49 % ($p = 0.06$) (Hatagima et al., 2000).

Показано, что носительство «нулевого» генотипа по делеционному полиморфизму генов *GSTM1* и *GSTT1* для отдельного индивидуума неблагоприятно, так как отсутствие соответствующих ферментов, участвующих в процессах детоксикации ксенобиотиков и антиоксидантной защите клетки, повышает риск развития некоторых заболеваний (Спицин, 2008; Генетический паспорт..., 2009). Несмотря на это, частота встречаемости «нулевого» генотипа в генах глутатион-S-трансфераз в различных популяциях человека достаточно высока. Вероятно, большинство заболеваний, ассоциированных с носительством «нулевых» генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* и «медленных» вариантов аллелей гена *GSTP1*, проявляется в более позднем возрасте, когда неблагоприятные аллели уже переданы следующему поколению. Таким образом, неблагоприятные аллели генов глутатион-S-трансфераз не попадают под действие биологического отбора и продолжают сохраняться в популяциях человека, встречаясь с большей или меньшей частотой в различных этнических группах.

Заключение

Результаты проведенного исследования выявили различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов генов семейства глутатион-S-трансфераз у коренного и пришлого населения, проживающего в Усть-Ордынском Бурятском округе Иркутской области. На протяжении длительного времени данная территория является местом проживания представителей двух этнических групп – бурят и русских, относящихся к монголоидной и европеоидной расам соответственно. Показано, что у представителей коренного населения по сравнению с пришлым больше частота аллеля *A* гена *GSTP1* ($p = 0.012$), кодирующего «активный» вариант фермента, и меньше частота аллеля *B* ($p = 0.014$), продукт которого – «медленный» вариант фермента. При объединении аллелей *B* и *C* гена *GSTP1*, кодирующих «медленные» варианты фермента, обнаружено, что они чаще наблюдаются у пришлого населения ($p = 0.012$). Различия в частоте встречаемости «функциональных» и «нулевых» генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* в сравниваемых этнических группах не имеют статистической значимости. Тем не менее показана тенденция увеличения частоты «нулевого» генотипа гена *GSTM1* в этногруппе русских, где его частота на 12.8 % выше. Кроме этого, частота «нулевого» генотипа одновременно по двум генам, *GSTM1* и *GSTT1*, в этногруппе русских почти в два раза больше.

Таким образом, у коренного населения Восточной Сибири по сравнению с пришлым выше частота полиморфных вариантов генов глутатион-S-



Frequencies of zero genotypes for the *GSTM1* and *GSTT1* genes among ethnic Buryats and Russians.

трансфераз, кодирующих «активные» изоформы ферментов. Полученные данные дают возможность предполагать, что у коренного населения Восточной Сибири лучше сформированы адаптационные механизмы, позволяющие глутатион-S-трансферазам эффективно защищать клетку от токсического действия эндогенных и экзогенных соединений.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Baranov V.S. (Ed.) *Geneticheskiy pasport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny* [The Genetic Passport: The Basis of Personalized and Predictive Medicine]. S.-Peterburg: N-L Publ., 2009. (in Russian)
- Chenin V.A., Labygina A.V., Некрепова D.I., Urybin I.Y., Suturina L.V., Lazareva L.M., Yermolova E.V., Belyaeva E.V. Polymorphism of genes of detoxification system in women with endometriosis and infertility. *Byulleten VSNTs SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2009;2(66):74-75. (in Russian)
- Darenskaya M.A. Etnicheskie i regionalnye aspekty patologicheskikh protsessov u cheloveka [Ethnic and regional features of human pathological processes]. *Byulleten VSNTs SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*. 2012;2(84):145-151. (in Russian)
- Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K., Ambrosone C., Autrup H., Autrup J.L., Baranova H., Bathum L., Benhamou S., Boffetta P., Bouchardy C., Breskvar K., Brockmoller J., Cascorbi I., Clapper M.L., Coutelle C., Daly A., Dell’Omo M., Dolzan V., Dresler C.M., Fryer A., Haugen A., Hein D.W., Hildesheim A., Hirvonen A., Hsieh L.L., Ingelman-Sundberg M., Kalina I., Kang D., Kihara M., Kiyohara C.,

- Kremers P., Lazarus P., Le Marchand L., Lechner M.C., van Lieshout E.M., London S., Manni J.J., Maugard C.M., Morita S., Nazar-Stewart V., Noda K., Oda Y., Parl F.F., Pastorelli R., Persson I., Peters W.H., Rannug A., Rebbeck T., Risch A., Roelandt L., Romkes M., Ryberg D., Salagovic J., Schoket B., Seidegard J., Shields P.G., Sim E., Sinnet D., Strange R.C., Stücker I., Sugimura H., To-Figueras J., Vineis P., Yu M.C., Taioli E. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001;12(10):1239-1248.
- Glantz S.A. *Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]*. Moscow: Praktika Publ., 1999. (in Russian)
- Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chalyy M.E., Usacheva O.A. Influence of polymorphisms in the genes for glutathione S-transferases T1 and M1 on androgenic status and semen quality after surgical treatment of varicocele. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2013;1(14):23-26. (in Russian)
- Hatagima A., Nazare Klautau-Guimaraes M., Penalva da Silva F., Cabello P. Glutathione S-transferase M1(GSTM1) polymorphism in two Brazilian populations. *Genet. Mol. Biol.* 2000;4(23):709-713.
- Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005;45:51-88.
- Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:693-696.
- Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii = Success of Biological Chemistry.* 2014;54:299-348. (in Russian)
- Kulinskiy V.I. Xenobiotic detoxication. *Sorosovskiy obrazovatelnyy zhurnal = Soros Educational Journal.* 1999;1:8-12. (in Russian)
- Kulinsky V.I., Kolesnichenko L.S. Glutathione system I: Synthesis, transport, glutathione transferase, and glutathione peroxidase. *Biomeditsinskaya Khimiya = Biomedical Chemistry.* 2009;3(55):255-277. (in Russian)
- Labygina A.V., Chenin V.A., Urybin I.Yu., Suturina L.V., Nesterova D.I., Kolesnikova L.I., Belyaeva E.V. The variability of genes GSTM1 and GSTT1 in infertile women living in Eastern Siberia. *Sbornik tezisev Vserossiyskoy nauch.-prakt. konferentsii "Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika-platforma zhenskogo zdorovya" [Abstracts from the All-Russia research and practical conference "Outpatient management as a platform for women's health"]*. Moscow, 2009:145-146. (in Russian)
- Limborska S.A., Khusnutdinova E.K., Balanovskaya E.V. *Etnogenomika i genogeografiya narodov Vostochnoj Evropy [Ethnogenomics and Genogeography of Peoples of Eastern Europe]*. Moscow: Nauka Publ., 2012. (in Russian)
- Musin A.G., Khazieva A.V., Nigmatullina A.E., Konstantinova E.E., Garipov M.R. Polymorphism of genes of the xenobiotic-detoxicating system: role in the bioconversion of medicines. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal.* 2014;2(9):211-216. (in Russian)
- Poltanova A.A., Agarkova L.A., Bukharina I.Yu. Functional differences among genetically determined variants of the xenobiotic-detoxicating system in the formation of gestational complications. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2013;6:671. (in Russian)
- Sal'nikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Ponasenkov N.Kh., Khomenko R.V., Kharlamova I.V., Lapteva N.Sh., Kuznetsova G.I., Poroshenko G.G., Rubanovich A.V. Xenobiotic detoxication genes and their role in the development of pneumonia. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2008;6(4):9-15. (in Russian)
- Spitsin V.A. *Ekologicheskaya genetika cheloveka [Environmental Human Genetics]*. Moscow: Nauka Publ., 2008. (in Russian)
- Tew K.D., Townsend D.M. Glutathione-s-transferases as determinants of cell survival and death. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;17:1728-1737.
- Van Lieshout E., Knapen M., Lange W. Localization of glutathione S-transferase α and π in human embryonic tissues at 8 weeks gestational age. *Hum. Reprod.* 1998;13:1380-1386.
- Watson M.A., Stewart R.K., Smith G.B.J. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: Relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis.* 1998;19:275-280.
- Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012;33:656-668.