

Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М.

Взаимосвязь полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз с различными заболеваниями (обзор зарубежной литературы)

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

Введение. Данный литературный обзор посвящён взаимосвязи полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с различными заболеваниями, описанной в зарубежных источниках литературы.

Материалы и методы. Авторы использовали данные, опубликованные в зарубежной литературе за последние 11 лет. В базе данных Medline был проведён всесторонний поиск подходящих исследований с помощью поисковой системы Pubmed, и в итоге для включения в этот обзор были отобраны 30 исследований.

Результаты. Этот обзор показал, что исследователи во всем мире неоднократно пытались оценить связь между полиморфизмами *GST* и различными заболеваниями, но в ряде случаев получали противоречивые результаты. В то же время во многих исследованиях была обнаружена ассоциация патологий как с отдельным полиморфизмом генов *GST*, так и с комбинированными полиморфными вариантами, что свидетельствует о комплексном действии генов антиоксидантной системы.

Несмотря на часто противоречивые данные разных исследователей, не вызывает сомнения, что полиморфизмы *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* имеют достоверную взаимосвязь со многими нарушениями, в результате снижения эффективности антиоксидантной системы и ее способности к детоксикации ксенобиотиков.

Ограничение исследования. Ограничением данного обзора является отсутствие отечественных источников литературы.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования влияния функциональных полиморфизмов генов семейства для разработки эффективных систем тестирования, профилактики и лечения заболеваний.

Ключевые слова: глутатион-S-трансферазы; *GSTM1*; *GSTT1*; *GSTP1*; полиморфизмы; обзор

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике

Для цитирования: Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М. Взаимосвязь полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз с различными заболеваниями (обзор зарубежной литературы). *Токсикологический вестник*. 2023; 31(2): 83–88. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-83-88>

Для корреспонденции: Берёза Иван Андреевич, научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Участие авторов. Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 20 января 2023 / Принята в печать: 02 февраля 2023 / Опубликована: 30 апреля 2023

Bereza I.A., Shaikhova D.R., Amromina A.M.

Association of glutathione-S-transferase gene polymorphisms with various disease (review of foreign studies)

Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation

Introduction. This review is devoted to the association of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* gene polymorphisms with various diseases in foreign literature sources.

Material and methods. For this article, we used data published in foreign literature over the past 11 years. Medline was extensively searched for eligible studies using the Pubmed search engine, and 30 studies were eventually selected for inclusion in this review.

Results. This review showed that researchers all over the world have repeatedly tried to evaluate the relationship between GST polymorphisms and various diseases, but in some cases received conflicting results. At the same time, many studies have found an association of pathologies with both single *GST* gene polymorphisms and combined polymorphic variants, which indicates a complex effect of antioxidant system genes.

Limitation of the study. The limitation of this review is the lack of domestic literary sources.

Conclusion. Further research of functional polymorphisms of the *GST* family genes are needed to develop effective systems for the diagnosis, prevention, and treatment of diseases.

Keywords: *Glutathione-s-transferases; GSTM1; GSTT1; GSTP1; polymorphisms; review*

Compliance with ethical standards. This study does not require the conclusion of a biomedical ethics committee or other documents.

For citation: Bereza I.A., Shaikhova D.R., Amromina A.M. Association of Glutathione S-transferase gene polymorphism with various disease (review of foreign studies). *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(2): 83-88. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-83-88> (In Russian)

For correspondence: Ivan A. Bereza, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, FBRI YMRC PHPIW of Rospotrebnadzor, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. E-mail: ivan11011994@gmail.com

Information about the authors:

Bereza I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>

Shaikhova D.R., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>

Amromina A.M., <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>

Author Contribution. All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: January 1, 2023 / Accepted: February 2, 2023 / Published: April 30, 2023

Введение

Для понимания патогенеза заболевания и определения терапевтических целей, а также осуществления персонализированного подхода к лечению необходимо изучение генетических факторов, определяющих индивидуальную предрасположенность к многофакторным заболеваниям. Однако существует ряд трудностей при исследовании связи между полиморфизмами генов-кандидатов и патологиями. Предполагается, что индивидуальная восприимчивость к распространенным заболеваниям зависит от изменчивости фенотипических признаков, зависящих от отдельных генов (моногенные признаки) или нескольких генов (мультигенные или генетически

сложные признаки). В большей степени встречаются генетически сложные признаки, что создает особые проблемы для генетического анализа в связи с влиянием взаимодействия генов друг с другом, а также с экологическими факторами, неполной пенетрантностью, генетической гетерогенностью или ограниченной статистической мощностью исследований [1]. Следовательно, важно учитывать индивидуальные различия реакции на факторы окружающей среды, обусловленные генетической неоднородностью популяции, а также патофизиологическую связь между полиморфизмами генов и заболеванием [2].

Считается, что общим механизмом действия ксенобиотиков является индукция окислительного стресса [3], в процессе которого образуются

свободные радикалы, что приводит к перекисно-му окислению липидов клеточной мембраны, повреждению ДНК и белков [4].

Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой группу ферментов антиоксидантной системы детоксикации, взаимодействующих с ксенобиотиками посредством реакции конъюгации с глутатионом [5]. GST обеспечивают реакцию связывания ксенобиотика, имеющего подходящую функциональную группу, для облегчения их внутриклеточного транспорта [6], а также участие в биотрансформации металлов. [7].

Среди полиморфных генов семейства GST наибольший интерес представляют глутатион-S-трансфераза Mu1 (*GSTM1*), глутатион-S-трансфераза T1 (*GSTT1*) и глутатион-S-трансфераза P1 (*GSTP1*) [8]. У носителей делеционных вариантов или нулевых генотипов *GSTM1*, *GSTT1* отсутствует активность соответствующих ферментов [9], что снижает способность к детоксикации [5]. Полиморфизм *GSTP1 rs1695*, приводящий к замене изолейцина на валин в кодоне 105 (Ile105Val), является причиной снижения активности фермента [10]. Другой распространенный полиморфизм *GSTP1 rs1138272* приводит к замене Ala на Val в кодоне 114 (Val114Ala), что также влияет на активность фермента [11].

До сих пор поиск ассоциаций полиморфизмов генов *GST*, связанный с риском развития и протекания заболеваний, ответом на лечение и общей выживаемости является актуальной задачей, так как нет единого мнения о важности влияния полиморфизмов генов *GST* на ряд заболеваний. Это может быть связано с тем, что часто в исследованиях анализируется роль полиморфизмов отдельных генов семейства *GST*, но не их совместные эффекты, а также в некоторых случаях не учитывается этническая принадлежность или влияние факторов окружающей среды.

Цель работы – обзор зарубежных источников литературы для определения роли функциональных полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* как предиктивных генетических маркеров различных заболеваний.

Материал и методы

При написании статьи использовались данные, опубликованные в зарубежной литературе за последние 11 лет. В базе данных Medline был проведен всесторонний поиск подходящих исследований с помощью поисковой системы Pubmed, и в итоге для включения в этот обзор были отображены 30 публикаций.

Результаты и их обсуждение

Болезни системы кровообращения. Окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Сбой окислительно-восстановительного баланса может способствовать нарушению сердечной функции в результате окислительного повреждения или ухудшения регуляции передачи сигналов [12]. Снижение экспрессии генов GST увеличивает предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, так как GST детоксицируют широкий спектр ксенобиотиков, увеличивающих риск возникновения данных заболеваний [13, 14].

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной болезнью сердца, которая может привести к сердечному приступу или смерти. Ишемическая болезнь сердца – многофакторное заболевание, на которое влияют как внешние, так и наследственные факторы. Было показано, что частота встречаемости нулевых генотипов *GSTM1/T1* у пациентов с ишемической болезнью сердца были значительно выше, чем у контрольной группы [15]. Кроме того, нулевой генотип *GSTM1* был связан со значительно более короткой общей и сердечно-сосудистой выживаемостью [16]. Метаанализ H. Su и соавт. показал, что нулевой *GSTM1*, нулевой *GSTT1* и полиморфизмы *GSTP1* в значительной степени связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца [17]. Однако в работе A. Pourkeeramati и соавт. не была обнаружена связь между генетическими вариациями в *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* и предрасположенностью к ишемической болезни сердца у иранских пациентов [14].

Таким образом, требуется больше исследований по поиску взаимосвязи полиморфизмов генов *GST* с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Психические, поведенческие расстройства и расстройства нейropsychического развития. Предполагается, что окислительный стресс связан с клиническим течением различных нейродегенеративных заболеваний. Ранее показано, что нарушение функции митохондрий и повышенное окислительное повреждение участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера [18].

Всё больше данных подтверждают, что патофизиология шизофрении включает окислительный стресс [19–21]. Показано, что нулевой генотип *GSTM1* и двойной нулевой генотип *GSTM1/GSTT1* увеличивают риск развития шизофрении [22, 23].

Эндокринные заболевания. Считается, что полиморфизмы генов антиоксидантов и детокси-

кации, включая *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* связаны с диабетом 2-го типа и осложнениями диабета [24]. Встречаемость комбинации генотипов *GSTP1* Val/Val и нулевого *GSTT1* у пациентов с диагнозом сахарный диабет 2-го типа в возрасте до 40 лет была достоверно выше, чем у здоровых людей. По мере увеличения количества комбинаций генов увеличивается отношение шансов риска заболевания, что позволяет предположить, что взаимодействие генов играет важную роль в предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа [25]. Результаты различных исследований позволяют предположить, что аллель *GSTT1* можно рассматривать как фактор риска развития диабета 1-го типа [26, 27].

Онкологические заболевания. Полиморфизмы генов GST влияют на индивидуальную восприимчивость, а также изменяют ответ на лечение различными противораковыми препаратами. Полиморфизмы генов семейства GST, особенно *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, широко изучаются на предмет их связи с риском развития онкологических заболеваний. По результатам эпидемиологических исследований и метаанализов можно рассматривать полиморфные варианты или комбинацию вариантов генов GST в качестве маркеров онкозаболеваний.

Свободные радикалы образуются в процессе окислительного стресса, что приводит к перекисному окислению липидов клеточной мембраны и повреждению ДНК и белков [4]. GST детоксицируют несколько цитотоксических и генотоксичных соединений, тем самым проявляя протекторные свойства [28]. Наследственные различия в активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, описаны как один из основных факторов генетической предрасположенности к раку, обусловленной наследственной недостаточностью путей детоксикации канцерогенов окружающей среды [29].

Функциональный полиморфизм генов GST может существенно влиять на риск развития **рака лёгких** [30]. Взаимосвязь между полиморфизмами GST и риском рака лёгких была исследована в различных этнических группах, но результаты оказались противоречивыми. В метаанализе, проведенном на 21 220 пациентах с раком легких и 21 496 здоровых людях, было показано, что нулевой генотип *GSTT1* был связан с риском рака легких в общей популяции и у азиатов по этническому происхождению, но не для большинства исследуемых популяций в отдельности. Кроме того, авторы сомневаются в непредвзятости выводов, сделанных на азиатской популяции [31].

В исследовании Y. Zhao и соавт. нулевой генотип *GSTT1* был связан с повышенным риском развития рака легких среди населения Восточной Азии [32]. В метаанализе, проведенном на основе 40 исследований, самый высокий риск развития рака легких был показан для носителей двойного нулевого генотипа [33]. Схожие результаты были получены в исследовании Ritambhara и соавт., где комбинация нулевых генотипов *GSTM1/GSTT1* показала повышенную восприимчивость к риску рака легких, однако такая же связь была обнаружена для комбинации нулевого *GSTT1* и генотипа Pe/Pe гена *GSTP1* [30].

Рак печени был на третьем месте среди ведущих причин смерти от рака в 2020 г. и на шестом месте среди наиболее часто диагностируемых онкозаболеваний [34]. В метаанализе Li с соавторами было обнаружено, что носители нулевого генотипа как *GSTM1*, так и *GSTT1* имеют повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы, в то время как носители двойного нулевого генотипа имели более высокий риск [35]. Также в результате проведенного метаанализа было показано, что *GSTP1* защищает гепатоциты от активных форм кислорода, а гиперметилирование в промоторной области *GSTP1* подавляет экспрессию *GSTP1*, что увеличивает риск развития рака печени [36].

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым видом рака, составляя 11,7% от общего числа случаев. В Индии рак молочной железы является второй наиболее распространенной злокачественной опухолью, диагностируемой у женского населения [34]. Клетки карциномы молочной железы имеют более высокие уровни модификаций оснований ДНК на ранней стадии по сравнению с поздней стадией, что указывает на роль окислительного стресса в развитии рака молочной железы [37]. Было обнаружено, что *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* изменяют восприимчивость к раку молочной железы. Метаанализ 101 публикации показал значительный риск развития онкологии молочной железы у носителей нулевых генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, и полиморфизма *GSTP1* как в индивидуальном, так и в комбинированном эффекте [38]. Напротив, другой метаанализ показал, что нулевые генотипы *GSTM1*, *GSTT1* были в значительной степени связаны с риском рака молочной железы у азиатов, в то время как у европеоидов связь с онкологическим процессом была обнаружена только для полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* [39]. Ранее было показано, что нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* связаны с повышенным риском рака молочной железы среди индийских женщин [40]. Различия в результатах метаанализов могут быть

связаны с этнической принадлежностью пациентов, а также с различной экспозицией к канцерогенам.

Колоректальный рак является вторым по распространенности онкологическим заболеванием после рака лёгких, на который приходится около 10% зарегистрированных случаев рака [34]. Для пациентов с колоректальным раком было показано, что измерение восстановленного глутатиона во время лечения может помочь в прогнозировании эффективности лечения, так как уровень восстановленного глутатиона при лечении значительно повышался [41]. Метаанализ 87 исследований показал, что нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* связаны с повышенным риском развития колоректального рака как у азиатского, так и у европейского населения. В работе L. Song и соавт. [42] было определено, что нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* связаны с повышенным риском развития колоректального рака у азиатов и европеоидов по этническому происхождению, в то время как комбинированный нулевой генотип

тип *GSTM1/GSTT1* ассоциирован с ещё более высоким риском развития колоректального рака у азиатов.

Заключение

Описанные ранее исследования свидетельствуют о глобальной роли функциональных полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и их комбинаций в развитии, прогрессировании, ответе на лечение и исходе различных заболеваний.

Несмотря на то, что многие исследования в данной области не всегда согласуются или даже противоречат друг другу, можно предположить, что полиморфные варианты генов GST имеют взаимосвязь со многими нарушениями в организме в результате снижения эффективности антиоксидантной системы и ее способности к детоксикации ксенобиотиков.

Необходимы дальнейшие исследования влияния функциональных полиморфизмов генов семейства GST для разработки эффективных систем тестирования, профилактики и лечения заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glazier A.M., Nadeau J.H., Aitman T.J. Finding Genes That Underlie Complex Traits. *Science*. 2002; 298 (5602): 2345–9. <https://doi.org/10.1126/science.1076641>
- Gambano G., Anglani F., D'angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *The Lancet*. 2000; 355(9200): 308–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07202-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07202-5)
- Kelly F.J. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med*. 2003; 60(8): 612–6. <https://doi.org/10.1136/oem.60.8.612>
- Ray P.D., Huang B.-W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*. 2012; 24(5): 981–90. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
- Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 51–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- Board P.G., Menon D. Structure, function and disease relevance of Omega-class glutathione transferases. *Arch Toxicol*. 2016; 90(5): 1049–67. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1691-1>
- Jozefczak M., Remans T., Vangronsveld J., Cuypers A. Glutathione Is a Key Player in Metal-Induced Oxidative Stress Defenses. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(3): 3145–75. <https://doi.org/10.3390/ijms13033145>
- Wormhoudt L.W., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E. Genetic Polymorphisms of Human N-Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, and Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1999; 29(1): 59–124. <https://doi.org/10.1080/10408449991349186>
- Pemble S., Schroeder K.R., Spencer S.R., Meyer D.J., Hallier E., Bolt H.M., et al. Human glutathione S-transferase theta (*GSTT1*): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J*. 1994; 300(1): 271–6. <https://doi.org/10.1042/bj3000271>
- Sundberg K. Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*. 1998; 19(3): 433–6. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.3.433>
- Hu X., Xia H., Srivastava S.K., Herzog C., Awasthi Y.C., Ji X., et al. Activity of four allelic forms of glutathione S-transferase *hGSTP1-1* for diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 238 (2): 397–402. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7311>
- Lefer D.J., Granger D.N. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med*. 2000; 109 (4): 315–23. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00467-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00467-8)
- Kelly F.J., Fussell J.C. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med*. 2017; 110: 345–67. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019>
- Pourkeramati A., Zare Mehrjardi E., Dehghan Tezerjani M., Seifati S.M. Association of *GSTP1*, *GSTT1* and *GSTM1* gene variants with coronary artery disease in Iranian population: a case-control study. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 249–59. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S252552>
- Bhatti J.S., Vijayvergiya R., Singh B., Bhatti G.K. Genetic susceptibility of glutathione S-transferase genes (*GSTM1/T1* and *P1*) to coronary artery disease in Asian Indians. *Ann Hum Genet*. 2018; 82(6): 448–56. <https://doi.org/10.1111/ahg.12274>
- Suvakov S., Jerotic D., Damjanovic T., Milic N., Pekmezovic T., Djukic T., et al. Markers of oxidative stress and endothelial dysfunction predict haemodialysis patients survival. *Am J Nephrol*. 2019; 50(2): 115–25. <https://doi.org/10.1159/000513000>
- Su H., Cao Y., Li J., Zhu Y., Ma X. GST null polymorphisms may affect the risk of coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. *Thromb J*. 2020; 18(1): 20. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00234-x>
- Mendonca E., Salazar Alcalá E., Fernandez-Mestre M. Role of genes *GSTM1*, *GSTT1*, and *MnSOD* in the development of late-onset Alzheimer disease and their relationship with *APOE4*. *Neurologia*. 2016; 31(8): 535–42. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.012>
- Flatow J., Buckley P., Miller B.J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(6): 400–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>
- Kim S., Kang S., Chung J.-H., Park H., Cho K., Park M.-S. Genetic polymorphisms of glutathione-related enzymes (*GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1*) and schizophrenia risk: a meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 19602–11. <https://doi.org/10.3390/ijms160819602>
- Wadhwa R., Gupta R., Maurya P.K. Oxidative stress and accelerated aging in neurodegenerative and neuropsychiatric disorder. *Curr Pharm Des*. 2019; 24(40): 4711–25. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190115121018>
- Pinheiro D.S., Santos S.R., de Brito R.B., Cruz Ah Da S., Ghedini P.C., Reis A.A.S. *GSTM1/GSTT1* double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients. *PLOS ONE*. 2017; 12(8): e0183812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183812>
- Yan C., Duan L., Fu C., Tian C., Zhang B., Shao X., et al. Association Between Glutathione S-Transferase (GST) Polymorphisms and Schizophrenia in a Chinese Han Population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 479–87. <https://doi.org/10.2147/jcrp.2020.16.479>
- Klusek J., Błońska-Sikora E., Witczak B., Orlewska K., Klusek J., Gluszek S., et al. Glutathione S-transferases gene polymorphism influence on the age of diabetes type 2 onset. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(2): e001773. <https://doi.org/10.1136/bmjcrp-2020-001773>
- Banerjee M., Vats P., Kushwah A., Srivastava N. Interaction of antioxidant gene variants and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2019; 76(4): 166–71. <https://doi.org/10.1080/09674845.2019.1595869>
- Barseem N., Elsamalehy M. Gene Polymorphisms of glutathione S-transferase t1/m1 in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(2): 138–43. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3690>
- Szabo C.E., Iliș R.F., Aioanei C.S., Catana A., Creț V., Șerban R.S., et al. The role of adiponectin, TNF-α and glutathione in the pathogenesis and evolution of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019; 12: 2303–8. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S220133>
- Gong M., Dong W., Shi Z., Xu Y., Ni W., An R. Genetic polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS ONE*. 2012; 7(11): e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
- Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *The British Journal of Nutrition*. 2006; 96(4): 609–19.
- Ritambhara, Tiwari S., Vijayraghavalu S., Kumar M. Genetic Polymorphisms of Xenobiotic Metabolizing Genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*), Gene-Gene Interaction with Association to Lung Cancer Risk in North India: A Case Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019; 20(9): 2707–14. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.9.2707>
- Liu T., Liu W.Z., Sun Y., Bi X.H., Zhou H.F. An updated meta-analysis of the relationship between glutathione-S-transferase T1 null/presence gene polymorphism and the risk of lung cancer. *J Can Res Ther*. 2020; 16(4): 718–25.

32. Zhao Y., Wang B., Hu K., Wang J., Lu S., Zhang Y., Lu W., Zhao E., Yuan L. Glutathione S-transferase $\theta 1$ polymorphism contributes to lung cancer susceptibility: a meta-analysis of 26 case-control studies. *Oncol Lett.* 2015; 9: 1947–53.
33. Gao Y., Gao F., Hu T.T., Li G., Sui Y.X. Combined effects of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(17): 28135–43.
34. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 0: 1–41.
35. Li S., Xue F., Zheng Y., Yang P., Lin S., Deng Y., et al. *GSTM1* and *GSTT1* null genotype increase the risk of hepatocellular carcinoma: evidence based on 46 studies. *Cancer Cell Int.* 2019; 19: 76.
36. Li Y., Cai Y., Chen H., Mao L. Clinical significance and association of *GSTP1* hypermethylation with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14: S486–9.
37. Hecht F., Pessoa C.F., Gentile L.B., Rosenthal D., Carvalho D.P., Fortunato R.S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biol.* 2016; 37(4): 4281–91.
38. Miao L.F., Ye X.H., He X.F. Individual and combined effects of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms on breast cancer risk: a meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. *PLoS One.* 2020; 15(3): e0216147.
39. Song Z., Shao C., Feng C., Lu Y., Gao Y., Dong C. Association of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 763–9.
40. Kimi L., Ghatak S., Yadav R.P., Chhuani L., Lallawmzuali D., Pautu J.L., et al. Relevance of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* gene polymorphism to breast cancer susceptibility in mizoram population, Northeast India. *Biochemical Genetics.* 2016; 54(1): 41–9. <https://doi.org/10.1007/s10528-015-9698-5>
41. Baltruskeviciene E., Kazbariene B., Aleknavicius E., Krikstaponiene A., Suziedelis K., et al. Changes of reduced glutathione and glutathione S-transferase levels in colorectal cancer patients undergoing treatment. *Ann Oncol.* 2017; 28(3): 97.
42. Song L., Yang C., He X.-F. Individual and combined effects of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms on colorectal cancer risk: an updated meta-analysis. *Bioscience Reports.* 2020; 40(8): BSR20201927. <https://doi.org/10.1042/BSR20201927>

ОБ АВТОРАХ:

Берёза Иван Андреевич (Bereza Ivan Andreevich), научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: berezaia@yurc.ru

Шаихова Дарья Рамильевна (Shaikhova Daria Ramilevna), научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: darya.booo@mail.ru

Амромина Анна Михайловна (Amromina Anna Mikhailovna), младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: amrominaam@yurc.ru

