

УДК 616.006

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GSTT1 И GSTM1 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

^{1,2}Николаев В.М., ¹Иванова Ф.Г., ²Чирикова Н.К., ¹Александрова Е.Н.,
¹Григорьева Л.В., ³Хуснутдинова Э.К., ^{1,2}Федорова С.А.

¹ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»,
Якутск, e-mail: Nikolaev1126@mail.ru;

²ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск;

³ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, Уфа

Представлены результаты изучения полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* у 36 больных раком легкого и 65 здоровых жителей РС(Я) якутской национальности. Впервые установлено, что риск развития рака легкого в якутской популяции ассоциирован с нулевым генотипом гена *GSTM1*, что может свидетельствовать о более высоком риске заболевания раком для носителей данного генотипа. При этом нами обнаружена взаимосвязь между делеционными генотипами генов *GSTM1*, *GSTT1* и активностью ферментов АЛТ, АСТ и γ-ГТ. В организме больных с генотипом *GSTT1*(0/0) *GSTM1*(0/0) отмечена достоверно высокая активность указанных выше ферментов. Вероятно, высвобождение АЛТ, АСТ и γ-ГТ в кровь происходит в результате повышения токсичных (канцерогенных) веществ в организме, которые накапливаются в результате отсутствия ферментативной активности *GSTM1* и *GSTT1*.

Ключевые слова: рак легкого, гены, якуты, полиморфизм, глутатион-S-трансфераза

STUDY OF GSTT1 AND GSTM1 GENES POLYMORPHISM IN LUNG CANCER PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

^{1,2}Nikolaev V.M., ¹Ivanova F.G., ²Chirikova N.K., ¹Aleksandrova E.N.,
¹Grigoreva L.V., ³Khusnutdinova E.K., ^{1,2}Fedorova S.A.

¹Yakut Research Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, e-mail: Nikolaev1126@mail.ru;

²M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk;

³Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa

The results of the study of *GSTM1* and *GSTT1* genes polymorphism in 36 lung cancer patients and 65 healthy individuals of Yakut nationality in the Republic of Sakha (Yakutia) are presented. It was shown that the risk of lung cancer in the Yakut population associated with zero genotype of *GSTM1* gene, that could indicate to a higher risk of cancer for carriers of this genotype. Thus, we found interrelation between deletionny genotypes of genes of *GSTM1*, *GSTT1* and activity of ALT, AST, fS-GGT. In an organism of patients with a genotype of *GSTT1* (0/0) *GSTM1*(0/0) authentically high activity of the enzymes stated above is noted. Possibly, release of ALT, AST, fS-GGT in blood results from increase of toxic (cancerogenic) substances in an organism which collect as a result of lack of fermentation activity of *GSTM1* and *GSTT1*.

Keywords: lung cancer, gene, Yakuts, polymorphism, glutathione-S-transferase

В структуре онкологической заболеваемости в Якутии рак легкого занимает лидирующие позиции [2]. Острота проблемы обусловлена не только высокой распространенностью заболевания, но и поздней диагностикой [3; 4]. Кроме того, рак легкого характеризуется неудовлетворительными результатами лечения и, как следствие, высокой летальностью.

Рак легкого, как и многие онкологические болезни, является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют как внешнесредовые, так и генетические факторы. Многие исследователи связывают развитие рака с мутациями (полиморфизмом) в генах, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков [18].

Глутатион-S-трансферазы (GST) – большая группа ферментов, которая подразделяется на 4 класса: α, μ, π, θ; они вовлечены во вторую фазу биотрансформации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазы обладают широкой субстратной специфичностью, метаболизируя многие субстраты. Ферменты детоксикации имеют широкий изоферментный спектр, что определяется полиморфизмом кодирующих их генов. Различия в составе изоэнзимов приводят к разной способности метаболизма чужеродных веществ у различных людей, что может обуславливать неодинаковую степень предрасположенности к заболеваниям, развитие которых тесно связано с факторами внешней среды.

Полиморфизм в гене *GSTM1*, кодирующего фермент глутатион-S-трансферазу класса μ , характеризуется делецией по обоим аллелям, которая приводит к полному отсутствию синтеза белкового продукта, результатом чего является глубокое подавление функции фермента. По литературным сведениям имеются противоречивые данные относительно ассоциации ноль-генотипа *GSTM1* с риском возникновения рака легкого. Так же, как в случае с *GSTM1*, обширная делеция в структурной части гена *GSTT1* ассоциируется с низкой эффективностью детоксикации потенциальных канцерогенов, что может быть связано с широкой предрасположенностью к раку [1].

Целью настоящей работы являлось изучение полиморфных вариантов генов ферментов 2-ой фазы детоксикации ксенобиотиков – *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легкого.

Материалы и методы исследования

Молекулярно-генетические и клинико-биохимические исследования проведены у 36 человек якутской национальности больных раком легкого, поступивших в Якутский республиканский онкологический диспансер. Контрольная группа была подобрана с учетом возраста, этнической принадлежности и включала 65 человек. Основным критерием отбора в контрольную группу было отсутствие онкологических заболеваний.

Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции [9]. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1* проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров описанных ранее [8; 13; 21].

Результаты ПЦР анализировали электрофоретически в 7% полиакриламидном геле с добавлением бромистого этидия (0,5 мкг/мл) и визуализацией в проходящем УФ-свете. Гомозиготы по «нулевым» аллелям генов *GSTM1* (*GSTM*(0/0)) и *GSTT1* (*GSTT*(0/0)) выделялись по отсутствию соответствующих фрагментов 271 и 480 п.н. при электрофорезе. Наличие этих фрагментов свидетельствовало о присутствии, по крайней мере одной нормальной (без делеции) копии генов гомозиготы (*GSTM*(+/+); *GSTT*(+/+)) и гетерозиготы (*GSTM*(0/+); *GSTT*(0/+)) (рис. 1, 2). Участок гена *CYP1A1* размером 183 п.н. использовали в качестве внутреннего контроля амплификации.

Биохимические показатели: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas mira plus (La Roche Ltd).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS for Windows 10.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Достоверность различий между средними значениями оценивали с помощью критерия t Стьюдента для независимых выборок. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

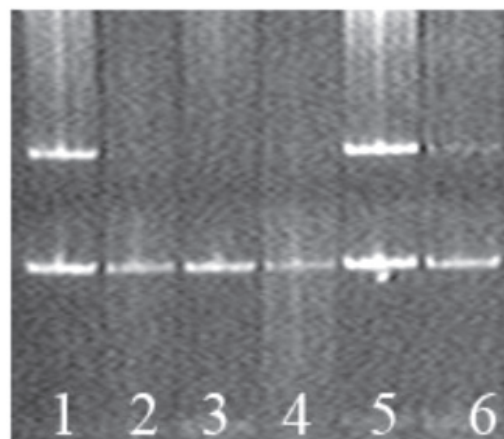


Рис. 1. Пример идентификации 0/0 и +/+ генотипов по гену *GSTT1*; *CYP1A1* – внутренний контроль ПЦР (183 п.н.); 2, 3, 4, 6 – «0/0» генотип; 1, 5 – «+/+» генотип

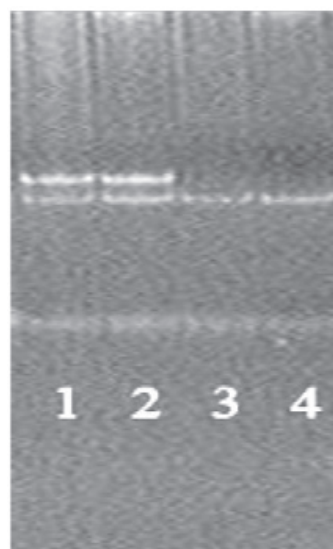


Рис. 2. Пример идентификации 0/0 и +/+ генотипа по гену *GSTM1*; *CYP1A1* – внутренний контроль ПЦР (183 п.н.); (3, 4 – «0/0» генотип; 1, 2 – «+/+» генотип)

При сравнении частот генотипов использовался стандартный критерий χ^2 . Относительный риск (OR) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывался по стандартной формуле

$$OR = a/b \cdot d/c,$$

где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно и d , c – количество человек в контрольной группе, имеющие и не имеющие мутантный генотип. OR указан с 95%-м доверительным интервалом.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно полученным нами данным в исследуемых выборках у больных раком легкого и в контроле обнаружено, что ча-

стота встречаемости «нулевого» генотипа *GSTM1*(0/0) в группе больных выше (66,6%), чем у здоровых индивидов (43,0%), различия достигли уровня статистической значимости – $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,023$. Относительный риск развития рака легкого при носительстве

нулевого генотипа повышен в 2,6 раза (OR 2,64 (CI 95%: 1,04 – 6,77)) (табл. 1).

Проведенный анализ делеционного полиморфизма гена *GSTT1* значимых отличий в распределении частот генотипов в зависимости от онкопатологии не выявил.

Таблица 1

Частота нулевых (0/0) и ненулевых (+ / +) генотипов *GSTT1*, *GSTM1* у больных раком легкого и здоровых

Ген	Генотип		Больные раком легкого	Контрольная группа
<i>GSTT1</i>	0/0	N	15	21
		%	41,7	32,3
		$\chi^2(p)$; OR	5,16 (0,023) 0,38 (0,15–0,96)	
	+/+	N	21	44
		%	58,3	67,7
		$\chi^2(p)$; OR	5,16 (0,023) 2,64 (1,04–6,77)	
<i>GSTM1</i>	0/0	N	24	28
		%	66,6	43
		$\chi^2(p)$; OR	0,88 (0,347) 0,67 (0,26–1,69)	
	+/+	N	12	37
		%	33,4	57
		$\chi^2(p)$; OR	0,88 (0,347) 1,50 (0,59–3,78)	

Примечание. p – достигнутый уровень значимости для χ^2 соответственно для сравнения выборок больных раком легкого со здоровыми.

В обследование больных раком легкого входило определение биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ), позволяющих судить о функциональном состоянии печени. Активность учитываемых нами ферментов у больных раком легкого была выше по сравнению с контролем. Активность АЛТ в крови больных была больше в 1,2 раза ($11,50 \pm 0,51$ ME), АСТ в 1,1 раза ($26,27 \pm 0,89$ ME), а ГГТ в 1,5 раза ($54,72 \pm 2,01$ ME) по сравнению с контрольной группой.

Анализ зависимости активности АЛТ, АСТ и γ -ГТ от комбинации гено-

типов *GSTT1* и *GSTM1* у пациентов выявил общую закономерность: носители комбинации *GSTT1*(+ / +) / *GSTM1*(+ / +) имели наиболее низкие значения этого показателя, у обладателей хотя бы одного мутантного гена (комбинации генотипов *GSTT1*(0/0) / *GSTM1*(+ / +) или *GSTT1*(+ / +) / *GSTM1*(0/0)) активность АЛТ была повышена, а у пациентов с наличием мутации в обоих генах (комбинация генотипов *GSTT1*(0/0) / *GSTM1*(0/0)) наблюдался самый высокий уровень активности ферментов (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения активности АЛТ, АСТ и γ -ГТ в сыворотке крови у пациентов с раком легкого с различными комбинациями генотипов *GSTM1* / *GSTT1*

Комбинации генотипов	γ -ГТ	АЛТ	АСТ
<i>GSTT1</i> (+ / +) / <i>GSTM1</i> (+ / +)	$37,01 \pm 3,23$	$9,30 \pm 3,21$	$31,00 \pm 4,02$
<i>GSTT1</i> (0/0) / <i>GSTM1</i> (+ / +)	$64,12 \pm 5,20^{**}$	$9,60 \pm 2,14$	$32,12 \pm 4,21$
<i>GSTT1</i> (+ / +) / <i>GSTM1</i> (0/0)	$57,02 \pm 7,51^*$	$12,01 \pm 3,05^*$	$40,00 \pm 3,54$
<i>GSTT1</i> (0/0) / <i>GSTM1</i> (0/0)	$107,40 \pm 23,54^*$	$18,20 \pm 4,02^*$	$38,80 \pm 5,89^*$

Примечание. * $p < 0,01$ (при сравнении *GSTT1*(+ / +) / *GSTM1*(+ / +) и *GSTT1*(0/0) / *GSTM1*(0/0)); ** $p < 0,01$ (при сравнении *GSTT1*(+ / +) / *GSTM1*(+ / +) и *GSTT1*(+ / +) / *GSTM1*(0/0)).

Согласно литературным данным, гены *GST*, особенно *GSTM1*, вовлечены в патогенез различных раков и выступают в качестве модификаторов и факторов риска при самых различных заболеваниях, связанных с неблагоприятным действием факторов внешней среды.

Ранее установлено, что полиморфизм *GST*-генов ассоциируется с развитием многочисленных злокачественных опухолей: рака легкого [11; 15; 16], мочевого пузыря [10; 12], прямой кишки [17], желудка [20], пищевода [5], груди [14], яичников и кожи [19]. Есть работы, показывающие связь полиморфизма генов, кодирующих ферменты 2-й фазы детоксикации, с хроническими и наследственными заболеваниями: хроническим бронхитом, бронхиальной астмой [6; 7]. Кроме того, показано, что делеция генов *GSTM1* и *GSTT1* приводит к повышенной чувствительности к ксенобиотикам (в частности, к продуктам термического разложения табака). Полученные нами данные подтверждают, что у якутов делеционный полиморфизм гена *GSTM1* достоверно ассоциирует с развитием рака легкого.

Закключение

В нашей работе впервые показано, что повышенный риск развития рака легкого в якутской популяции может быть связан с нулевым генотипом гена *GSTM1*. При этом нами впервые обнаружена взаимосвязь между делеционными генотипами генов *GSTM1*, *GSTT1* и активностью ферментов АЛТ, АСТ и γ -ГТ. В организме больных с генотипом *GSTT1*(0/0)*GSTM1*(0/0) отмечена достоверно высокая активность указанных выше ферментов. Вероятно, высвобождение АЛТ, АСТ и γ -ГТ в кровь происходит в результате повышения токсичных (канцерогенных) веществ в организме, которые накапливаются в результате отсутствия ферментативной активности *GSTM1* и *GSTT1*.

Список литературы

1. Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Севостьянова Н.В., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. и др. Изучение полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легкого // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1(111). – С. 60–62.
2. Иванов П.М., Томский М.И., Киприянова Н.С. и др. Современное состояние и проблемы специализированной онкологической помощи населению Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 1. С. 5–9.
3. Кайнова Е.А. Сравнительный анализ выживаемости и лимфоидно-эпителиальные отношения при вариантах плоскоклеточного рака легкого // Сборник научных работ студентов и молодых ученых ЯГМА. – Ярославль: ЯГМА, 2007. – С. 19–20.
4. Панченко К.И., Кудачков Ю.А., Андреев И.С. Выживаемость больных при плоскоклеточном раке легкого различного гистологического строения // 30 летклинической больницы № 9 г. Ярославля: матер. науч.-практ. конф. – Ярославль, 1998. – С. 121–123.
5. Abbas A., Delvinquiere K., Lechevrel M. et al. *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* and *CYP1A1* genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10(23). – P. 3389–3393.
6. Akhmadishina L., Mingazova S., Korytina G., Yanbaeva D., Bakirov A., Victorova T. Role of polymorphism in the *CYP1A1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes in the development of chronic occupation bronchitis // European Journal of Human Genetics. – 2005. – Vol. 13. – Supl. 1. – P. 217.
7. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 119–125.
8. Gronau S., Koenig-Greger D., Jerg M., Riechelmann H. *GSTM1* enzyme concentration and enzyme activity in correlation to the genotype of detoxification enzymes in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Dis2003a;9:62–7.
9. Johns M., Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol // Analyt. Biochem. – 1989. – Vol. 80, № 2. – P. 276–278.
10. Kempkes M., Golka K., Reich S., Reckwitz T. et al. Glutathione S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder // Arch. Toxicol. – 1996. – Vol. 71. – P. 123–126.
11. Nazar-Stewart V., Vaughan T.L., Stapleton P., Van Loo J., Nicol-Blades B., and Eaton D.L. A population-based study of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and risk for lung cancer // Lung Cancer. – 2003. – Vol. 40. – P. 247–258.
12. Okkels H., Sigsgaard T., Wolf H. and Autrup H. Glutathione S-transferase m as a risk factor in bladder tumors // Pharmacogenetics. – 1996. – Vol. 6. – P. 251–256.
13. Oyama T., Mitsudomi T., Kawamoto T., Ogami A., Osaki T., Kodama Y., Yasumoto K. Detection of *CYP1A1* gene polymorphism using designed RFLP and distributions of *CYP1A1* genotypes in Japanese // Int Arch Occup Environ Health. – 1995. – Vol. 67(4): 253–256.
14. Park S.K., Yoo K.Y., Lee S.J. et al. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk // Pharmacogenetics. – 2000. – Vol. 10. – P. 301.
15. Saarikoski S.T., Voho A., Reinikainen M., et al. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer // Int J Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P. 516–521.
16. Seidegard J., Pero R.W., Markowitz M.M., Roush G. et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class A) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study // Carcinogenesis. – 1990. – Vol. 11. – P. 33–36.
17. Seow A., Yuan J.M., Sun C.L. et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study // Carcinogenesis. – 2002. – V. 23(12). – P. 2055–2061.
18. Steinmaus C., Moore L.E., Shipp M., Kalman D., Rey O.A., Biggs M.L., Hopenhayn C., Bates M.N., Zheng S., Wiencke J.K., Smith A.H. Genetic polymorphisms in *MTHFR* 677 and 1298, *GSTM1* and *T1*, and metabolism of arsenic // J Toxicol Environ Health A. – 2007 Jan 15;70(2). P. 159–70.
19. Strange R.C. and Fryer A.A. The Glutathione S-Transferases: Influence of Polymorphism on Cancer Susceptibility // IARC Scientific Publications, IARC, Lyon. – 1999. – P. 231–249.
20. Tamer L., Ates N.A., Ates C., Ercan B., Elipek T., Yildirim H., Camdeviren H., Atik U., Aydin S. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette

smoking and gastric cancer risk // *Cell Biochem Funct.* – 2005. – Vol. 23(4). – P. 267–272.

21. Thier R., Bruning T., Roos P.H., Rihs H.P., Golka, KoY., Bolt H.M. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes // *Int.J.Hyg. Environ.Healht.* – 2003. – Vol. 206, № 3. – P. 149–171.

References

1. Dmitrieva A.I., Novickij V.V., Sevost'janova N.V., Frejdin M.B., Puzyrev V.P. i dr. Izuchenie polimorfizma genov GSTT1 i GSTM1 u bol'nyh rakom legkogo // *Bjulleten' SO RAMN*, no. 1(111), 2004g. pp. 60–62.

2. Ivanov P.M., Tomsnij M.I., Kiprijanova N.S. i dr. Sovremennoe sostojanie i problemy specializirovannoj onkologicheskij pomoshhi naseleniju Jakutii. // *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2011. no. 1. pp. 5–9.

3. Kajnova E.A. Sravnitel'nyj analiz vyzhivaemosti i limfoidno-jepitelial'nye otnoshenija pri variantah ploskokletochnogo raka legkogo // *Sbornik nauchnyh rabot studentov i molodyh uchenyh JaGMA. Jaroslavl'*: JaGMA, 2007. S. 19–20.

4. Panchenko K.I., Kudachkov Ju.A., Andeev I.S. Vyzhivaemost' bol'nyh pri ploskokletochnom rake legkogo razlichnogo gistologicheskogo stroenija // 30 letklinicheskij bol'nice no. 9 g. Jaroslavlja: Mater. nauch.-prakt. konf. Jaroslavl', 1998. pp. 12 1–123.

5. Abbas A., Delvinquiere K., Lechevrel M. et al. GSTM1, GSTT1, GSTP1 and CYP1A1 genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma // *World J Gastroenterol.* 2004. Vol. 10(23). pp. 3389–3393.

6. Akhmadishina L., Mingazova S., Korytina G., Yanbaeva D., Bakirov A., Victorova T. Role of polymorphism in the CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes in the development of chronic occupation bronchitis // *European Journal of Human Genetics.* 2005. Vol. 13. Supl. 1. pp. 217.

7. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study // *Lancet.* 2004. Vol. 363. pp. 119–125.

8. Gronau S., Koenig-Greger D, Jerg M, Riechelmann H. GSTM1 enzyme concentration and enzyme activity in correlation to the genotype of detoxification enzymes in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Dis*2003a;9:62–7.

9. Johns M., Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol // *Analyt. Biochem.* 1989. Vol. 80, no. 2. pp. 276–278.

10. Kempkes M., Golka K., Reich S., Reckwitz T. et al. Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder // *Arch. Toxicol.* 1996. Vol. 71. pp. 123–126.

11. Nazar-Stewart V., Vaughan T.L., Stapleton P., Van Loo J., Nicol-Blades B., and Eaton D.L. A population-based study of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and risk for lung cancer // *Lung Cancer.* 2003. Vol. 40. pp. 247–258.

12. Okkels H., Sigsgaard T., Wolf H. and Autrup H. Glutathione S-transferase M as a risk factor in bladder tumors // *Pharmacogenetics.* 1996. Vol. 6. pp. 251–256.

13. Oyama T, Mitsudomi T, Kawamoto T, Ogami A, Osaki T, Kodama Y, Yasumoto K. Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese // *Int Arch Occup Environ Health.* 1995. Vol. 67(4): 253–256.

14. Park S.K., Yoo K.Y., Lee S.J. et al. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk // *Pharmacogenetics.* 2000. Vol. 10. pp. 301.

15. Saarikoski S.T., Voho A., Reinikainen M., et al. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer // *Int J Cancer.* 1998. Vol. 77. pp. 516–521.

16. Seidegard J., Pero R.W., Markowitz M.M., Roush G. et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class A) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study // *Carcinogenesis.* 1990. Vol. 11. pp. 33–36.

17. Seow A., Yuan J.M., Sun C.L. et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study // *Carcinogenesis.* 2002. V. 23(12). pp. 2055–2061.

18. Steinmaus C., Moore L.E., Shipp M., Kalman D., Rey O.A., Biggs M.L., Hopenhayn C., Bates M.N., Zheng S., Wiencke J.K., Smith A.H. Genetic polymorphisms in MTHFR 677 and 1298, GSTM1 and T1, and metabolism of arsenic // *J Toxicol Environ Health A.* 2007 Jan 15;70(2). pp. 159–70.

19. Strange R.C. and Fryer A.A. The Glutathione S-Transferases: Influence of Polymorphism on Cancer Susceptibility // *IARC Scientific Publications*, IARC, Lyon. 1999. pp. 231–249.

20. Tamer L., Ates N.A., Ates C., Ercan B., Elipek T., Yildirim H., Camdeviren H., Atik U., Aydin S. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk // *Cell Biochem Funct.* 2005. Vol. 23(4). pp. 267–272.

21. Thier R., Bruning T., Roos P.H., Rihs H.P., Golka, KoY., Bolt H.M. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes // *Int.J.Hyg. Environ.Healht.* 2003. Vol. 206, no. 3. pp. 149–171.

Рецензенты:

Сазонов Н.Н., д.б.н., доцент, профессор кафедры биохимии и биотехнологии биолого-географического факультета, ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск;

Иванов П.М., д.м.н., профессор медицинского института, ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014