Обзор литературы

УДК 616.89:575.191

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

И. Н. Фетисова[1], *доктор медицинских наук,*
С. С. Межинский[2]*,
Т. В. Чаша, доктор *медицинских наук,*
С. Ю. Ратникова[2], *кандидат биологических наук,*
Н. С. Фетисов[2]

[1] ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8
[2] ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ Значительная межпопуляционная вариабельность частот аллелей генов системы детоксикации у лиц с нормальной и нарушенной репродукцией может быть связана с некоторыми популяционными особенностями и с различными критериями отбора пациентов при формировании группы обследования. Вместе с тем этногеографическое разнообразие результатов изучения полиморфизма генов при невынашивании беременности может быть обусловлено мультифакториальной природой этого состояния. Генетическая предрасположенность к данной патологии реализуется только в определенной комбинации со средовыми факторами, а именно образом жизни, диетой, климатическими и антропогенными воздействиями, обнаруживающими широкое разнообразие. Ассоциации, обнаруженные в одной популяции, могут и не прослеживаться в другой популяции при отсутствии соответствующих провоцирующих средовых факторов.

Ключевые слова: GST, система детоксикации, генетический полиморфизм.

Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: semen.mezhinsky@yandex.ru.

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом, получила название генетического полиморфизма (ГП). В приложении к большой популяции или ко всему человечеству в целом ГП рассматривают как разнообразие геномов человека [9]. На генном уровне под ГП понимают небольшие изменения в первичной структуре молекулы ДНК, которые приводят к вариациям строения белков и определяют биохимическую индивидуальность каждого организма. Фенотипическое проявление генетических полиморфизмов, в отличие от мутаций, как правило не столь катастрофично для организма, но далеко не всегда нейтрально. Патологические эффекты ГП обусловлены синтезом белков с измененными физико-химическими свойствами и нарушенной функциональной активностью. Гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, получили назва-

I. N. Fetisova, S. S. Mezhinsky, T. V. Chasha, S. Yu. Ratnikova, N. S. Fetisov

GENE POLYMORPHISM OF DETOXICATION SYSTEM

ABSTRACT Significant interpopulational variability of allele frequency of gene detoxication system in persons with normal and pathological reproduction may be connected with some populational peculiarities and with various criteria of patient selection in examined group formation. Ethnographical variety of gene polymorphism examination results in incomplete pregnancy may also be conditioned by multifactor nature of this status. Genetic susceptibility to this pathology is realized in definite combination with environmental factors only; namely the mode of life, diet, climatic and anthropogenic influences which are greatly varied. The associations which are revealed in one population may have no tracks in other population in absence of corresponding provocative environmental factors.

Key words: GST, detoxication system, genetic polymorphism.

ние *генов предрасположенности* [76]. Таким образом, гены предрасположенности – это мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания [9].

В последние годы все большее значение приобретает антропогенное загрязнение окружающей среды, связанное с широким применением в промышленности и быту искусственно синтезированных химических соединений, – ксенобиотиков [14]. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергается биотрансформации, под которой понимают энзиматическое превращение жирорастворимых экзогенных или эндогенных соединений в водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. Процесс обезвреживания чужеродных веществ протекает в три стадии. В ходе фазы 1 происходит активация гидрофобных ксенобиотиков с образованием активных промежуточных метаболитов, которые нередко могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной, канцерогенной и даже тератогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого быть причиной патологических состояний [9]. Модификация ксенобиотиков в течение фазы 1, при которой создаются или освобождаются функциональные группы, обеспечивается главным образом семейством цитохромов Р450. Фаза 2 биотрансформации заключается в нейтрализации промежуточных продуктов метаболизма при помощи различных гидролаз и трансфераз, которые обеспечивают присоединение – конъюгацию – к функциональным группам других групп или молекул. В ходе фазы 3 происходит эвакуация продуктов детоксикации из организма [9].

Процесс инактивации ксенобиотиков находится под генным контролем. Гены, детерминирующие синтез белков, которые участвуют в работе детоксикационной системы организма, получили название генов «внешней среды». Как и большинство генов человека, они характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, то есть обнаруживают небольшие отклонения в нуклеотидных последовательностях, что обусловливает вариации в строении белков-ферментов и, как следствие, в их функциональной активности. Таким образом, особенности генома определяют биохимическую уникальность организма: различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную восприимчивость к повреждающим агентам внешней среды [76].

Семейство глутатион-S-трансфераз (GSTs)

Ферменты семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs) участвуют в фазе 2 детоксикации ксенобиотиков, используя различные механизмы, включая каталитическую инактивацию широкого спектра веществ через конъюгацию с глутатионом; некаталитическое связывание определенных ксенобиотиков; восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности GSH-пероксидазы 2 [21]. Кроме того, глутатион-трансферазы изомеризуют некоторые стероиды и простагландины, участвуют в метаболизме других эндогенных веществ [26].

Известно 16 ферментов, сгруппированных в 6 подсемейств (классов): альфа, мю, омега, пи, тета и дзета.

Класс альфа

Кластер генов *GSTA* расположен в локусе 6p12 [248], включает в себя 5 генов: *GSTA1* [MIM: 138359], *GSTA2* [MIM: 138360], *GSTA3* [MIM: 605449], *GSTA4* [MIM: 605450] и *GSTA5* [MIM: 607605] и 7 псевдогенов [92]. *GSTA1*, *GSTA2*, *GSTA4* широко экспрессируются во всех тканях. В печени именно GST класса альфа являются основными глутатион-трансферазами. *GSTA3* выделен из 8–9-недельной плаценты, экспрессия *GSTA3* предположительно зависит от этапа онтогенеза. Хотя *GSTA5* кажется функционирующим геном, продукт его экспрессии не обнаружен ни в одной из обследованных тканей.

К особенностям биохимии *GSTA* относят наличие у них глутатион-пероксидазной активности и их более высокую по сравнению с другими классами активность в отношении продуктов перекисного окисления липидов, поэтому *GSTA* являются важным компонентом антиоксидантной системы. Показано участие *GSTA* в обмене стероидных гормонов [78], билирубина и гема [33].

Класс мю

Кластер картирован в локусе 1p13.3. Включает 5 генов: *GSTM1* [MIM: 138350], *GSTM2* [MIM: 138380], *GSTM3* [MIM: 138390], *GSTM4* [MIM: 138333] и *GSTM5* [MIM: 138385] и 2 псевдогена (*GSTM1P* и *GSTM3P*). *GSTM1* экспрессируется в печени и клетках крови, *GSTM2* – только в мышцах, *GSTM3* и *GSTM4* – в яичках и мозге, *GSTM5* выявляется в тканях мозга, легких, яичках и, в меньшей степени, в сердце [76]. Белковые продукты всех генов очень схожи: *GSTM2* на 99% идентичен *GSTM1*, *GSTM3* – на 72%, *GSTM4* – на 87%. Размеры белка – около 217 аминокислотных остатков [52].

Ген *GSTM1* представлен 3 аллельными вариантами. *GSTM1* A и *GSTM1* B являются функцио-

нально активными и кодируют белки, мало различающиеся по своей ферментативной активности. Аллель *GSTM1* 0 является результатом протяженной делеции (около 15 т. п. н.), в результате чего белковый продукт вообще не синтезируется [42]. Практический интерес представляют гомозиготные носители нулевого аллеля, т. к. только в этом случае следует ожидать отсутствие в организме соответствующей активной глутатион-S-трансферазы. У гетерозигот 0/+ имеет место компенсация отсутствия одного активного аллеля за счет полноценного второго. Нулевой вариант аллеля *GSTM1* чрезвычайно широко распространен в человеческой популяции. Установлено, что в большинстве расовых и этнических групп частота встречаемости особей, гомозиготных по этому аллелю, соответствует 35–50% [9]. Так, у жителей Санкт-Петербурга она составила 38,8% [48], в Московской области – 49,0% [20], в Ивановской области – 49,1% у женщин и 32,1% у мужчин [23], у жителей Франции – 44,6% [48], Швеции и Великобритании – 42,0% [83], в популяциях Волго-Уральского региона колеблется от 61,3 до 41,4%, составляя в среднем 50,0% [1].

Класс тета

Глутатион-S-трансферазы класса тета картированы на 22 хромосоме (22q11.23) и представлены 2 генами: *GSTT1* [MIM: 600436] и *GSTT2* [MIM: 600437]. Гены расположены на расстоянии около 50 т. п. н. друг от друга, включают по 5 экзонов каждый. Белковые продукты обоих генов имеют 50% идентичности в последовательности аминокислот, но сильно отличаются от глутатион-S-трансфераз других классов. С классами альфа/мю/пи они имеют лишь около 7% одинаковых последовательностей [77]. Особенностью биохимии *GSTT* является их низкая активность в отношении «классического» для глутатион-S-трансфераз субстрата 1-хлоро-2,4-динитробензола. Характерная реакция для этого класса GST – глутатион-зависимая конъюгация галогенопроизводных метана (в частности, дихлорметана). Оба гена *GSTT1* и *GSTT2* экспрессируются преимущественно в эритроцитах и печени.

GSTT1 существует в двух аллельных вариантах: функционально активном и неактивном, или «нулевом». Аллель *GSTT1* 0 характеризуется частичной или полной делецией, в результате которой белковый продукт не синтезируется. Для наследования *GSTT1* характерен эффект дозы. Гомозиготы *GSTT1* 0/0 полностью лишены соответствующего фермента, гетерозиготы *GSTT1* +/0 имеют пониженную активность фермента («медленные конъюгаторы»), гомозиготы *GSTT1* +/+ – нормальную глутатионтрансферазную способность («быстрые конъюгаторы») [95]. Частота гомозиготного по «нулевому» аллелю *GSTT1* генотипа в популяциях европеоидов составляет 15–30% [9, 23, 72], среди негроидов делеции встречаются чаще [38], а у азиатов составляют до 60% [90]. П. А. Сломинским с соавт. изучено соотношение нормального (+/+ и 0/+) и нулевого (0/0) генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в различных российских популяциях у здоровых доноров (русские, ханты, калмыки, буряты). Показано достоверное увеличение частоты гомозигот по делеционному варианту гена *GSTM1* в популяции хантов, калмыков и бурят по сравнению с популяцией русских, а также нулевого генотипа по гену *GSTT1* у калмыков и бурят по сравнению с хантами и русскими. Частота носительства «двойного» нуля *GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0 среди калмыков составила 18%, бурят – 15%, у хантов и русских не превышала 5% [22]. По данным И. Н. Фетисовой, в популяции Ивановской области гомозиготное носительство *GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0 среди лиц с нормальной репродуктивной функцией составило 12,7% у женщин и 5,4% у мужчин [11, 23].

Класс пи

Единственный представитель класса – ген *GSTP1* [MIM: 134660], картированный в локусе 11q13 [27]. Ген состоит из 6 экзонов [73]. Имеется также 1 псевдоген *GSTPP* на 12 хромосоме (12q13-q14) [34]. Глутатион-S-трансфераза *P1* широко представлена во всех органах и тканях, за исключением эритроцитов [67]. *GSTP1* является основной глутатионтрансферазой в клетках плаценты [50] и кожи [80].

Описаны 3 аллельных варианта гена *GSTP1*, связанные с полиморфизмом нуклеотидных последовательностей в 105 и 114 кодонах [28]. Аллель *GSTP1* A («дикий тип») имеет ATC (Ile) в кодоне 105 и GCG (Ala) в кодоне 114. Для аллеля B характерны кодоны GTC (val) и GCG (ala) соответственно, для аллеля C – GTC (val) и GTG (val). Обе аминокислотные замены происходят в активном центре фермента, поэтому для аллелей характерна разная ферментативная активность белковых продуктов. Активность аллеля A в 3 раза выше в отношении 1-хлоро-2,4-динитробензола, алкилирующих агентов и в 7 раз ниже в отношении диолэпоксидов полициклических ароматических углеводородов по сравнению с аллелями B и C. В ряде стран изучена частота аллелей Ile-105/Val-105 [7, 23, 25, 32]. Частота гомозиготности по «дикому» аллелю среди белых составляет около 40–60%, у негроидов – около 30–40%.

Кроме того, *GSTP1* выступает в качестве ингибитора группы протеинкиназ, участвующих в процессах клеточной пролиферации и апоптоза [84].

Класс омега

Гены *GSTO1* [MIM: 605482] и *GSTO2* картированы в локусе 10q25.1. *GSTO2* расположен на расстоянии 7,5 т. п. н. от *GSTO1* и на 64% сходен с ним [36]. Транскрипты генов представлены чрезвычайно широко и обнаружены во всех тканях с максимальной экспрессией в печени, скелетной мускулатуре, сердце и минимальной в мозге, плаценте и легких.

Класс дзета

Класс представлен одним геном *GSTZ1* [MIM: 603758], картируется на 14 хромосоме в локусе 14q24.3. Ген состоит из 9 экзонов, имеет размер 11 т. п. н. [37]. Белковый продукт состоит из 216 аминокислот и имеет молекулярную массу около 24,2 кДа. Впервые глутатион-S-трансфераза *Z1* выделена в 1997 г. [100]. В 1998 г. J. M. Fernandez-Canon, M. A. Penalva [45] открыли у человека ген малеилацетоацетатизомеразы (*MAAI*). Позднее было доказано, что *GSTZ1* и *MAAI* представляют собой один и тот же ген [37].

Глутатион-S-трансфераза *Z1* обнаруживается в печени, в меньшей степени представлена в скелетных мышцах и ткани мозга.

Биохимия *GSTZ1* своеобразна. Активность фермента в отношении всех известных для глутатион-S-трансфераз субстратов низка [100]. В то же время *GSTZ1* активно изомеризует малеилацетоацетат в фумарилацетоацеат, в связи с чем принимает важное участие в обмене фенилаланина и тирозина [45].

Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансфераз и предрасположенность к заболеваниям

Соматическая патология

Ряд авторов связывает полиморфизм генов *GSTA* с предрасположенностью к определенным заболеваниям, в частности к негемолитической неконъюгированной гипербилирубинемии у новорожденных [75] и атеросклерозу [97].

В литературе накоплены данные о роли делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в развитии большого количества нозологий: артериальной гипертензии [87], апластической анемии [64, 43], ревматоидного артрита [99], кератоза [91], нефропатии у больных с сахарным диабетом и гипертонической болезнью [56], ретинопатии недоношенных [98], желтухи новорожденных [75], аллергических реакций [44]. Согласно данным литературы, при генотипах *GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0 и *GSTP1*Ile-105/Ile-105 образование IgE и гистамина в ответ на действие аллергена выше, чем при других генотипах [44]. Возможно, с этим механизмом связана выявленная ассоциация функционально неблагоприятных аллелей генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* с атопическими заболеваниями, в частности с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом [44, 65, 94], хотя не все авторы подтверждают наличие этой связи [16].

Широко обсуждается вопрос о роли полиморфных аллелей генов глутатион-S-трансфераз в развитии хронических заболеваний дыхательной системы (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз), причем мнения авторов о патогенетической значимости изменения активности ферментов *GST* при легочной патологии весьма неоднозначны [5, 13, 30, 39, 62, 69, 74, 93].

Ряд авторов высказывает предположение о негативной роли генотипа *GSTM1* 0/0 при развитии алкогольного гепатита [5], хотя и этот факт не подтверждается некоторыми исследованиями [2]. Интересно, что наряду с негативным значением нулевого аллеля *GSTM1* описано и его протективное действие. Так, по данным M. Verlaan с соавт., риск развития хронического алкогольного панкреатита у лиц с генотипом *GSTM1* 0/0 ниже, чем в среднем в популяции [53]. Однако A. Schneider с соавт. при изучении полиморфизма генов *GSTM3*, *GSTT1* и *GSTM1* у больных с наследственным панкреатитом подобных закономерностей не выявили [47].

Имеются данные о протективном действии нулевого аллеля *GSTM1* при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда [31]. Механизмы подобного эффекта в настоящее время неясны.

Широко проводятся исследования по изучению полиморфизма генов детоксикации в производственных группах, контактирующих с высокотоксичными химическими веществами органической природы (бензол, этилбензол, стирол, бензидин, бензопирен и т. д.) [30, 39, 62, 93]. Работами ряда авторов показано, что у рабочих, экспонированных высокими концентрациями полициклических ароматических углеводородов, имеется ассоциация между определенными аллельными вариантами генов цитохромов и глутатионтрансфераз с уровнем мутагенов, экскретирующихся с мочой [30, 39, 62, 93].

В последние годы накоплены многочисленные данные о роли генов системы детоксикации в онкогенезе. Большинство исследователей, не признавая за генами метаболизма доминирующего значения в опухолевом росте, рассматривают их в качестве модификаторов функций главных онкогенов. Есть данные о повышении риска развития ряда онкологических заболеваний у носи-

телей делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*, в частности гепатоцеллюлярной карциномы [41], рака желудка [52], колоректального рака [42], рака молочной железы [61] и эндометрия [89]. По данным Y. H. Li с соавт., гомозиготное носительство *GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0 у детей значительно повышает риск развития острого лимфолейкоза [66]. В то же время некоторые авторы не подтверждают роли функционально неполноценных генотипов *GST* в развитии онкопатологии [12, 35, 60, 63]. Более того, сообщается о неблагоприятном влиянии аллелей дикого типа генов *GST* на формирование предрасположенности к таким заболеваниям, как аденокарцинома пищевода [60], рак почек [35] и простаты [63]. Противоречивые данные получены при изучении полиморфизма генов системы детоксикации у больных с опухолью мозга [55, 58, 79], хроническим лимфолейкозом [15, 46, 85].

Интересные данные получены рядом авторов при исследовании полиморфных вариантов генов метаболизма у больных психическими, нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями, а именно при шизофрении [51], болезни Паркинсона [29], болезни Альцгеймера [49, 54], сосудистой деменции и инсульте [81]. У больных шизофренией была выявлена высокая частота встречаемости генотипа *GSTM1* 0/0 [51].

Патология половой системы и репродукции

Антропогенное загрязнение окружающей среды негативно влияет на разные стадии репродуктивного процесса: гаметогенез, оплодотворение, имплантацию и эмбриогенез. В этой связи вопросы индивидуальной генетической подверженности или защищенности тонких механизмов репродукции приобретают особую актуальность. В литературе дискутируется вопрос о причастности генов метаболизма к нарушению репродуктивного здоровья человека. Есть данные по исследованию полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у пациентов с синдромом поликистозных яичников [40], при плацентарной недостаточности [17], преэклампсии [68], преждевременных родах, недоношенности и дефиците массы тела новорожденных [70, 71].

Учеными разных стран проводилось изучение полиморфизма генов системы детоксикации при эндометриозе. По мнению ряда авторов, неблагоприятные генотипы по генам метаболизма играют важную роль в генезе данного заболевания [3, 4, 48, 57]. Отмечается также факт утяжеления течения заболевания и наличия резистентности к терапии у носителей функционально неполноценных аллелей [25]. Однако существует и противоположная точка зрения на роль генов «внешней среды» в генезе эндометриоза [59, 82], тяжести течения патологического процесса [57] и эффективности проводимого лечения [25]. Так, по мнению ученых из Турции, генотип *GSTP1* C/C имеет протективное значение [57], а по данным Э. Ф. Шарафисламовой с соавт., накопление низкофункциональных аллелей в генах *GSTM1* и *GSTP1* благоприятствует положительному эффекту гормональной терапии [25].

Ж. А. Дюжевым с соавт. показана ассоциация между наличием в генотипе женщины делеционного варианта гена *GSTM1* и развитием быстрорастущей и множественной лейомиомы матки [10, 18].

Результаты исследований полиморфизма генов системы детоксикации при привычном невынашивании беременности также неоднозначны. Ранние работы не подтвердили роли генов *GSTM1* и *NAT2* в развитии данной патологии [80, 96]. P. L. M. Zusterzeel с соавт. повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков связывают с наличием у женщины генотипа *GSTP1* B/B, опровергая роль делеционных вариантов генов *M1* и *T1* в генезе данной патологии [68]. Однако по мнению японских ученых, генотип женщины *GSTM1* 0/0 играет негативную роль в развитии привычной потери беременности [88]. В России исследования полиморфизма генов системы детоксикации при бесплодии и привычном невынашивании беременности проведены в Северо-Западном и Центральном регионах [5, 8, 11, 19, 23], причем группа наблюдения включала не только женщин, но в целом супружеские пары с нарушенной репродукцией. Т. С. Бескоровайная не обнаружила статистически значимых различий в частотах полиморфных аллелей в генах системы детоксикации между лицами с нормальной и нарушенной репродукцией [6], И. Н. Фетисова отмечает существенное увеличение частоты делеционного варианта гена *GSTM1* у мужчин в бесплодных супружеских парах [23]. Выраженное увеличение частоты генотипа *GSTT1* 0/0 у пациентов с привычным невынашиванием беременности в популяциях России отмечено лишь для Северо-Западного региона, хотя примечательно, что в данной популяции и среди репродуктивно здорового контингента генотип *GSTT1* 0/0 регистрируется значительно чаще, чем в Центральном районе [7, 23]. Необходимо отметить, что значительная межпопуляционная вариабельность частот аллелей генов системы детоксикации у лиц с нормальной и нарушенной репродукцией может быть связана с некоторыми популяционными особенностями и с различными критериями отбора пациентов при формировании группы обследования (срок и частота прерывания беременности,

наличие предшествующих медицинских абортов, внематочной беременности, родов). Вместе с тем следует помнить, что этногеографическое разнообразие результатов изучения полиморфизма генов при невынашивании беременности может быть обусловлено мультифакториальной природой этого состояния. Генетическая предрасположенность к данной патологии реализуется только в определенной комбинации со средовыми факторами, а именно образом жизни, диетой, климатическими и антропогенными воздействиями, обнаруживающими широкое разнообразие. В разных популяциях значимость генетического полиморфизма в формировании предрасположенности к заболеванию может реализоваться в связи с наличием тех или иных средовых факторов риска [24]. Ассоциации, обнаруженные в одной популяции, могут и не прослеживаться в другой популяции при отсутствии соответствующих провоцирующих средовых факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы *M1* в популяциях Волго-Уральского региона / Ю. В. Вахитова [и др.] // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 268–270.
2. Анализ полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этанола, у лиц с алкогольной болезнью печени / З. А. Шангареева [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 11. – С. 485–490.
3. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы детоксикации, у больных эндометриозом / Т. Э. Иващенко [и др.] // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 4. – С. 525–529.
4. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом / Н. Ю. Швед [и др.] // Медицинская генетика. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 242–245.
5. Афанасьева, И. С. Наследственный полиморфизм глутатион-S-трансферазы печени человека в норме и патологии / И. С. Афанасьева, В. А. Спицын // Генетика. – 1990. – Т. 26, № 7. – С. 1309–1314.
6. Бескоровайная, Т. С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека : автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.00.15 / Бескоровайная Татьяна Сергеевна. – М., 2005. – 24 с.
7. Беспалова, О. Н. Хромосомный полиморфизм у супружеских пар с привычным невынашиванием беременности / О. Н. Беспалова // Актуальные вопросы клинической и экстремальной медицины – 2000 : тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых. – Минск, 2000. – С. 194–195.
8. Генетические аспекты невынашивания беременности / Т. С. Ковалевская [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 11. – С. 480–484.
9. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов [и др.]. – СПб. : Интермедика, 2000. – 272 с.
10. Дюжев, Ж. А. Делеции генов системы детоксикации и множественная миома матки / Ж. А. Дюжев, И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина // Проблемы репродукции. – 2011. – Спецвып. – С. 134.
11. Значение полиморфизма генов системы детоксикации при привычной потере беременности ранних сроков / И. Н. Фетисова [и др.] // Рос. вестн. акушеров-гинекологов. – 2006. – Т. 6, № 5. – С. 23–28.
12. Изучение полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легких / А. И. Дмитриева [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1 (111). – С. 60–62.
13. Корытина, Г. Ф. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз *M1* и *P1* у больных с муковисцидозом и хроническими заболеваниями дыхательной системы / Г. Ф. Корытина, Д. Г. Янбаева, Т. В. Викторова // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 3. – С. 401–408.
14. Кулинский, В. И. Обезвреживание ксенобиотиков / В. И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 8–12.
15. Молекулярно-генетический анализ генов интерлейкина 6, факторов некроза опухолей и глутатион-S-трансферазы М1 у больных хроническим лимфолейкозом / Б. А. Бакиров [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 12. – С. 537–540.
16. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз θ1 и μ1 (*GSTT1* и *GSTM1*) у больных атопической бронхиальной астмой в Западно-Сибирском регионе / М. Б. Фрейдин [и др.] // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 1–5.
17. Полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз *M1* и *T1* и риск возникновения плацентарной недостаточности / О. А. Тарасенко [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – № 6. – С. 274.
18. Полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз М1 и Т1 у женщин с быстрорастущей лейомиомой матки / Ж. А. Дюжев [и др.] // Труды XXII Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологичеких заболеваний». – М., 2009. – С. 40.
19. Полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз М1, Т1 и Р1 у мужчин в семьях с первичным бесплодием / И. Н. Фетисова [и др.] // Вестн. новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 112.
20. Полиморфизм глутатион- S-трансфераз *M1* и *T1* в ряде популяций России / С. Н. Попова [и др.] // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 281–284.
21. Райс, С. Х. Биологические эффекты токсических соединений : курс лекций / С. Х. Райс, Л. Ф. Гулеева. – Новосибирск, 2003. – 208 с.
22. Сломинский, П. А. Полиморфизм глютатион-S-трансфераз разного типа в различных популяциях из России / П. А. Сломинский, С. Н. Попова, С. Н. Галушкин // Первое международное рабочее совещание «Биоразнообразие и динамика экосистем Северной Евразии: информационные технологии и моделирование» (WITA-2001) : тез. докл. – Новосибирск, 2001.
23. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов глютатион-S-трансфераз в семьях с первичным бесплодием /

И. Н. Фетисова // Медицинская генетика. – 2006. – № 11. – С. 31–34.
24. Хуснутдинова, Э. К. Подходы к ДНК-диагностике наследственных и мультифакториальных болезней в Волго-Уральском регионе / Э. К. Хуснутдинова // Современные методы диагностики наследственных болезней : матер. науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 103–110.
25. Шарафисламова, Э. Ф. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз M1 и *P1* у больных эндометриозом из Башкортостана / Э. Ф. Шарафисламова, Т. В. Викторова, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 136–140.
26. Advances in Drug Metabolism in Man / ed. G. V. Pacifici, G. N. Fracchia. – Brussels ; Luxembourg : Europ. Comis., 1995. – 834 p.
27. Isolation of the human anionic glutathione S-transferase cDNA and the relation of its gene expression to estrogen-receptor content in primary breast cancer / J. A. Moscow [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1988. – Vol. 85. – P. 6518–6522.
28. Ali-Osman, F. Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants: evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins / F. Ali-Osman, O. Akande, G. Antoun // J. Biol. Chem. – 1977. – P. 10004–10012.
29. An association between idiopathic Parkinson's disease and polymorphisms of phase II detoxification enzymes: glutathione S-transferase *M1* and quinone oxidoreductase 1 and 2 / S. Harada [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 288. – P. 887–892.
30. Aromatic DNA adducts in coke-oven workers, in relation to exposure, lifestyle and genetic polymorphism of metabolic enzymes / J. Zang [et al.] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 2000. – Vol. 73. – P. 127–135.
31. Association between the risk of coronary artery disease in South Asians and a deletion polymorphism in glutathione S-transferase *M1* / M. H. Wilson [et al.] // Biomarkers. – 2003. – Vol. 8. – P. 43–50.
32. Bailey, L. R. Breast cancer risk and *CYP1A1*, *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans / L. R. Bailey [et al.] // Cancer Res. – Vol. 58. – P. 65–70.
33. Board, P. G. Isolation of a cDNA clone and localization of human glutathione S-transferase 2 genes to chromosome band 6p12 / P. G. Board, G. C. Webb // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1987. – Vol. 84. – P. 2377–2381.
34. Board, P. G. The human Pi class glutathione transferase sequence at 12q13-q14 is a reverse-transcribed pseudogene / P. G. Board, M. Coggan, D. M. Woodcock // Genomics. – 1992. – Vol. 14. – P. 470–473.
35. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes / S. Longuemaux [et al.] // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 2903–2908.
36. Characterisation of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms / A. K. Whitbread [et al.] // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13. – P. 131–144.
37. Characterization and chromosome location of the gene *GSTZ*1 encoding the human zeta class glutathione transferase and maleylacetoacetate isomerase / A. C. Blackburn [et al.] // Cytogenet. Cell Genet. – 1998. – Vol. 83. – P. 109–114.
38. Chen, C.-L. Simultaneous characterization of glutathione S-transferase *M1* and *T1* polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks / C.-L. Chen, Q. Liu, M. V. Relling // Pharmacogenetics. – 1996. – Vol. 6. – P. 187–191.
39. CYP1A1, *GSTM1* and *GSTP1* Genetic Polymorphisms and Urinary 1-Hydroxipyrene Excretion in Non-Occupationally Exposed Individuals / P. V. Nerurkar [et al.] // Cancer. Epidemiol. Biomark. Prev. – 2000. – Vol. 9. – P. 1119–1122.
40. *CYP1A1*, *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women / K. A. Babu [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2004. – Vol. 9. – P. 194–200.
41. Deng, Z. L. Polymorphism of glutathione S-transferase mu 1 and theta 1 genes and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China / Z. L. Deng, Y. P. Wei, Y. Ma // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P. 272–274.
42. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study / A. Seow [et al.] // Carcinogenesis. – 2002. – Vol. 23. – P. 2055–2061.
43. Dirksen U. Glutathione S transferase theta 1 gene (GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children / U. Dirksen // Pediatr Res. – 2004. – Vol. 55(3). – P. 466–471.
44. Effect of glutathione-S-transferase *M1* and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study / F. D. Gilliland [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 119–125.
45. Fernandez-Canon, J. M. Characterization of a fungal maley-lacetoacetate isomerase gene and identification of its human homologue / J. M. Fernandez-Canon, M. A. Penalva // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 329–337.
46. Franca R. Glutathione S-transferase homozygous deletions and relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a novel study design in a large Italian AIEOP cohort / R. Franca // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol. 13(16). – P. 1905–1916.
47. Genetic analysis of the glutathione s-transferase genes *MGST1*, *GSTM3*, *GSTT1*, and *GSTM1* in patients with hereditary pancreatitis / A. Schneider [et al.] // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 783–787.
48. Glutathine S-transferase *M1* gene polymorphisms and susceptibility to endometriosis in a French population / H. Baranova [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 3, № 9. – P. 775–780.
49. Glutathione S-transferase h*GSTM3* and ageing-associated neurodegeneration: relationship to Alzheimer's disease / T. Tchaikovskaya [et al.] // Mech. Ageing. Dev. – 2005. – Vol. 126. – P. 309–315.
50. Glutathione S-transferase isoenzymes in decidua and placenta of preeclamptic pregnancies / P. L. M. Zusterzeel [et al.] // Obstet. Gynec. – 1999. – Vol. 94. – P. 1033–1038.
51. Glutathione S-transferase *M1* polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population / C. U. Pae [et al.] // Psychiatr. Genet. – 2004. – Vol. 14. – P. 147–150.

52. Glutathione S-transferase *M1*, *T1* and *P1* genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk / L. Tamer [et al.] // Cell. Biochem. Funct. – 2005. – Vol. 23. – P. 267–272.
53. Glutathione S-transferase mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis / M. Verlaan [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 120. – P. 34–39.
54. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease / Y. J. Li [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2003. – Vol. 12. – P. 3259–3267.
55. Glutathione S-transferase polymorphisms and susceptibility to neuroblastoma / M. Lanciotti [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2005. – Vol. 15. – P. 423–426.
56. Glutathione S-transferase *T1* deletion is a risk factor for developing end-stage renal disease in diabetic patients / Y. Yang [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2004. – Vol. 14. – P. 855–859.
57. Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis / D. Ertunc [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P. 2157–2161.
58. Glutathione-S-Transferase Variants and Adult Glioma / M. Wrensch [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2004. – Vol. 13. – P. 461–467.
59. *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphisms and susceptibility to endometriosis in a Korean population / Y. M. Choi [et al.] // Steril. Fertil. – 2003. – Vol. 80, Suppl. 3. – P. 224.
60. *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* and *CYP1A1* genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma / A. Abbas [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 3389–3393.
61. *GSTT1* null genotype increases risk of premenopausal breast cancer / M. C. Matheson [et al.] // Cancer. Lett. – 2002. – Vol. 181. – P. 73–79.
62. Hong, Y.-Ch. Influence of genetic susceptibility on the urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine of firefighters / Y.-Ch. Hong, H.-S. Park, E.-H. Ha // Occup. Environ Med. – 2000. – Vol. 57. – P. 370–375.
63. Human glutathione S-transferase A1, *T1*, *M1*, and *P1* polymorphisms and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population / Y. Komiya [et al.] // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 131. – P. 238–242.
64. Increased frequencies of glutathione S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia / K. A. Lee [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3483–3485.
65. Ivaschenko, T. E. Glutathione S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma / T. E. Ivaschenko, O. G. Sideleva, V. S. Baranov // J. Mol. Med. – 2002. – Vol. 80(1). – P. 39–43.
66. Li, Y. H. Genetic polymorphism of GST gene in children with infectious mononucleosis and acute lymphocytic leukemia / Y. H. Li // Er Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 14(4). – P. 260–263.
67. Localisation du groupe syntenique LDHA-*GST*3-*ESA4* sur le chromosome 11 chez l'homme: analyses des hybrides homme-rongeur classiques et d'un type nouveau (non adherents a la paroi) / V. Laisney [et al.] // Ann. Genet. – 1983. – Vol. 26. – P. 69–74.
68. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss / P. L. M. Zusterzeel [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 474–478.
69. Manar, M. H. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / M. H. Manar // J. Perinatol. – 2004. – Vol. 24(1). – P. 30–35.
70. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight / X. Wang [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 195–202.
71. Maternal/newborn *GSTT1* null genotype contributes to risk of preterm, low birthweight infants / T. Nukui [et al.] // Pharmacogenetics. – 2004. – Vol. 14. – P. 569–576.
72. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 1239–1248.
73. Molecular cloning, sequencing, and expression of human myocardial fatty acid ethyl ester synthase-III cDNA / P. S. Bora [et al.] // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266. – P. 16774–16777.
74. Murdzoska, J. In utero smoke exposure and role of maternal and infant glutathione s-transferase genes on airway responsiveness and lung function in infancy / J. Murdzoska // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181(1). – P. 64–71.
75. Muslu, N. Are glutathione S-transferase gene polymorphisms linked to neonatal jaundice? / N. Muslu // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 167(1). – P. 57–61.
76. Nebert, D. W. Analysis of the glutathione S-transferase (*GST*) gene family / D. W. Nebert, V. Vasiliou // Hum. Genomics. – 2004. – Vol. 1, № 6. – P. 460–464.
77. Pemble, S. E. An evolutionary perspective on glutathione transferases inferred from class theta glutathione transferase cDNA / S. E. Pemble, J. B. Taylor // Biochem. J. – 1992. – Vol. 287. – P. 957–963.
78. Pettersson, P. L. Transmutation of Human Glutathione Transferase A2-2 with Peroxidase Activity into an Efficient Steroid Isomerase / P. L. Pettersson, A.-S. Johansson, B. Mannervik // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, Issue 33. – P. 30019–30022.
79. Pinarbasi, H. Genetic polymorphisms of *GSTs* and their association with primary brain tumor incidence / H. Pinarbasi, Y. Silig, M. Gurelik // Cancer. Genet. Cytogenet. – 2005. – Vol. 156. – P. 144–149.
80. Placental glutathione-S-transferase-pi mRNA is abundantly expressed in human skin / A. Konohana [et al.] // J. Invest. Derm. – 1990. – Vol. 95. – P. 119–126.
81. Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 and AD, vascular dementia, and stroke / H. Kolsch [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 63. – P. 2255–2260.
82. Polymorphisms of the genes encoding the *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* in Korean women: no association with endometriosis / S. E. Hur [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 11. – P. 15–19.
83. Proportion of the *GSTM1* 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and other multifactorial diseases / V. S. Baranov [et al.] // Hum. Genet. – 1996. – Vol. 97. – P. 517–520.
84. Regulation of JNK signaling by *GST*p / V. Adler [et al.] // EMBO J. – 1999. – Vol. 18. – P. 1321–1334.

85. Relationship between glutathione S-transferase *M1*, *T1*, and *P1* polymorphisms and chronic lymphocytic leukemia / M. Yuille [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99, № 11. – P. 4216–4218.
86. Risc of spontaneous abortion, cigarette smoking, and genetic polymorphisms in *NAT2* and *GSTM1* / P. Mendola [et al.] // Epidemiology. – 1997. – Vol. 9. – P. 666–667.
87. Saadat, M. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase *M1* on systolic blood pressure of normotensive individuals / M. Saadat, A. Dadbine-Pour // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 326. – P. 449–454.
88. Sata, F. Glutathione S-transferase *M1* and *T1* polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / F. Sata, H. Yamada, T. Kondo // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 9. – P. 165–169.
89. Single nucleotide polymorphism of pi-class glutathione s-transferase and susceptibility to endometrial carcinoma / Q. K. Chan [et al. *//* Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 2981–2985.
90. Strange, R. C. The glutathione S-tranferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility / R. C. Strange, A. A. Fryer // Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer. – Lyon (France), 1999. – P. 231–249.
91. The *GSTM1* null genotype confers an increased risk for solar keratosis development in an Australian Caucasian population / M. A. Carless [et al.] // J. Invest. Derm. – 2002. – Vol. 119. – P. 1373–1378.
92. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the h*GSTA1* promoter / F. Morel [et al.] // Pharmacogenetics. – 2002. – Vol. 12. – P. 277–286.
93. Urinary 1-Hydroxipyrene in coke-oven workers relative to exposure, alcohol consumption, and metabolic enzymes / J. Zang [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2001. – Vol. 58. – P. 716–721.
94. Wang, I. J. GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis / I. J. Wang // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2010. – Vol. 105(2). – P. 124–129.
95. Wiebel, F. A. The hereditary transmission of the glutathione transferase h*GSTT1*-1 conjugator phenotype in a large family / F. A. Wiebel, A. Dommermuth, R. Their// Pharmacogenetics. – 1999. – Vol. 9. – P. 251–256.
96. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortions / A. Hirvonen [et al.] // Epidemiology. – 1996. – Vol. 7. – P. 206–208.
97. Yang, Y. Glutathione-S-transferase A4-4 modulates oxidative stress in endothelium: possible role in human atherosclerosis / Y. Yang, Y. Yang, M. B. Trent // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 173(2). – P. 211–221.
98. Yildiz, M. Lack of association of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme gene I/D and glutathione-S-transferase enzyme T1 and M1 with retinopathy of prematures. / M. Yildiz // Genet Mol Res. – 2010. – Vol. 9(4). – P. 2131–2139.
99. Yun, B. R. Glutathione S-transferase *M1*, *T1*, and *P1* genotypes and rheumatoid arthritis / B. R. Yun, A. El-Sohemy, M. C. Cornelis // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P. 992–997.
100. Zeta, a novel class of glutathione transferases in a range of species from plants to humans / P. G. Board [et al.] // Biochem. J. – 1997. – Vol. 328. – P. 929–935.