

© Коллектив авторов, 2021

УДК 577:575:616.1(470.54)



Особенности генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 у рабочих Нижнетагильского металлургического комбината с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Д.Р. Шаихова, А.М. Амромина, И.А. Ситников,
М.П. Сутункова, В.Б. Гурвич, С.Г. Астахова

ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора,
ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

Резюме

Введение. На формирование сердечно-сосудистых патологий влияют не только условия труда рабочих, но и генетические особенности организма. Генетические вариации генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 вносят вклад в индивидуальные различия в реакции на химические и канцерогенные соединения.

Цель исследования — изучить особенности генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у работающих на предприятии Нижнетагильского металлургического комбината с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. В группе наблюдения был обследован 61 человек, мужчины, работающие в конвертерном цехе, в возрасте от 33 до 61 года (средний возраст $48,15 \pm 7,50$ года) с патологией сердечно-сосудистой системы. Группу сравнения составили 29 человек, мужчины, условно здоровые работники предприятия без проявления признаков сердечно-сосудистой патологии, возраст от 23 до 56 лет. ДНК выделяли из периферической крови по стандартной методике. Определение делеционного полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 проводилось методом qPCR, определение полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 методом qPCR производилось с помощью готового коммерческого набора.

Результаты. Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами ни по одному из исследуемых генов. Частота встречаемости сочетания GSTM1 (0/0) и GSTT1 (0/0) у группы наблюдения составила 14 %, а у группы сравнения — 11 %. Однако статистически достоверной разницы между группами обнаружено не было.

Выводы. В результате проведенного нами исследования было установлено, что присутствие нулевых генотипов GSTM1, GSTT1, а также мутантного аллеля GSTP1 и сопряженная с этим потеря функциональной активности фермента не вносят весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний в условиях влияния производственной среды.

Ключевые слова: ксенобиотики, GSTM1, GSTT1, GSTP1, глутатион-S-трансферазы, сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Ситников И.А., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Астахова С.Г. Особенности генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 у рабочих Нижнетагильского металлургического комбината с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 12. С. 36–40. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-12-36-40>

Сведения об авторах:

✉ **Шаихова** Дарья Рамильевна — младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии; e-mail: darya.booo@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>.

Амромина Анна Михайловна — младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии; e-mail: amrominaam@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>.

Ситников Иван Андреевич — младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии; e-mail: sitnikovia@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>.

Сутункова Марина Петровна — д.м.н., директор; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Гурвич Владимир Борисович — д.м.н., научный руководитель; e-mail: gurvich@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>.

Астахова Светлана Геннадьевна — заведующая отделом организации клинической деятельности и медицинской статистики; e-mail: astahova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-704X>.

Информация о вкладе авторов: Шаихова Д.Р., Ситников И.А., Амромина А.М. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Астахова С.Г. — разработка дизайна исследования, управление проектом, концептуализация, надзор.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья получена: 24.09.21 / Принята к публикации: 01.12.21 / Опубликовано: 15.12.21

Features of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Genetic Polymorphism in Nizhny Tagil Metallurgical Plant Workers with Cardiovascular Diseases

Daria R. Shaikhova, Anna M. Amromina, Ivan A. Sitnikov, Marina P. Sutunkova,
Vladimir B. Gurvich, Svetlana G. Astakhova

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Summary

Background: The development of cardiovascular diseases is determined not only by working conditions but also by genetic characteristics of employees. Genetic GSTM1, GSTT1 and GSTP1 variations contribute to individual differences in responses to industrial chemicals and carcinogens.

Objective: To study the features of the genetic polymorphism of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes in metallurgical plant workers with diseases of the cardiovascular system in the town of Nizhny Tagil, Sverdlovsk Region, Russian Federation.

Materials and methods: The case cohort included 61 men aged 33 to 61 years (mean: 48.15 ± 7.50 years), working in the converter shop and suffering from heart diseases. The control cohort consisted of 29 conditionally healthy male employees, aged 23–56, of the same iron and steel works having no signs of a cardiovascular disease. The DNA was isolated from peripheral blood using a standard technique. Deletion polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes was determined by quantitative PCR; Ile105Val polymorphism of the GSTP1 gene was established by qPCR using a commercial test kit.

Results: We observed no statistically significant differences between the cohorts for any of the studied genes. The frequency of occurrence of the combination of GSTM1 (0/0) and GSTT1 (0/0) in the cases and controls was 14 % and 11 %, respectively, but the difference was negligible.

Conclusions: Our findings demonstrate that the presence of null genotypes of GSTM1, GSTT1, as well as the mutant GSTP1 allele and the associated loss of enzyme activity contribute little to the development of cardiovascular diseases in workers exposed to occupational hazards.

Keywords: xenobiotics, GSTM1, GSTT1, GSTP1, glutathione-S-transferases, cardiovascular system.

For citation: Shaikhova DR, Amromina AM, Sitnikov IA, Sutunkova MP, Gurvich VB, Astakhova SG. Features of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genetic polymorphism in Nizhny Tagil metallurgical plant workers with cardiovascular diseases. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; 29(12):36–40. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-12-36-40>

Author information:

✉ Daria R. **Shaikhova**, Junior Research Scientist, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: darya.boo@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>.

Anna M. **Amromina**, Junior Research Scientist, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: amrominaam@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>.

Ivan A. **Sitnikov**, Junior Research Scientist, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: sitnikovia@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>.

Marina P. **Sutunkova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Vladimir B. **Gurvich**, Dr. Sci. (Med.), Scientific Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: gurvich@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>.

Svetlana G. **Astakhova**, Head of the Department for Organization of Clinical Activities and Medical Statistics, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: astahova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-704X>.

Author contributions: Shaikhova D.R., Sitnikov I.A., Amromina A.M. did data collection and analysis, reviewed publications on the topic, and wrote the manuscript; Sutunkova M.P., Gurvich V.B., and Astakhova S.G. developed the study conception and design, managed and supervised the research; all authors reviewed the results, contributed to the discussion, and approved the final version of the manuscript.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: September 24, 2021 / Accepted: December 1, 2021 / Published: December 15, 2021

Введение. В настоящее время остро ощущается проблема роста преждевременной смертности трудоспособного населения, а также увеличения уровня трудопотерь, вызванных развитием профессиональных заболеваний. На формирование данных патологий влияют не только условия труда рабочих (тяжесть трудового процесса, свойства и дозы экспонированных аэрозолей и т. д.), но и генетические (индивидуальные) особенности организма. Поэтому важной задачей современной медицины труда является оценка роли не только экзогенных факторов (условий труда), но и эндогенных (генетических) факторов, способствующих развитию профессиональных патологий у работающего населения, с целью выявления потенциальных групп риска и своевременного проведения профилактико-диагностических мероприятий [1, 2].

В воздухе рабочей зоны на металлургических предприятиях встречается большое количество ксенобиотиков: марганец, железо, ванадий, хром, никель, сера и т. д. [3]. Известно, что их попадание в организм может вызывать окислительный стресс и, как следствие, возникновение различных заболеваний [2, 4]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) тесно связаны с окислительным стрессом, который играет важную роль в патофизиологии. Почти каждый третий работающий во вредных условиях труда в Свердловской области имеет заболевания сердечно-сосудистой системы, которые являются ведущими среди причин смертности населения трудоспособного возраста, в том числе случаев смерти на производстве [1].

Глутатион-S-трансферазы (GST) потенциально играют важную роль в снижении окислительного стресса, а генетические полиморфизмы генов GST могут объяснить переменные реакции человека на воздействие ксенобиотиков [5, 6]. Генетические вариации генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 вносят вклад в индивидуальные различия в реакции на химические и канцерогенные соединения. Нулевой генотип GSTM1 или GSTT1 приводит к полному отсутствию активности фермента, а GSTP1 Ile105Val – к снижению активности этого фермента [7–9]. Комбинированные мутации в этих генах могут изменять потенциальные риски, вызванные токсичными веществами или продуктами стадий окислительного стресса и

воспаления [4]. Накопленные к настоящему времени сведения не создают ясной картины о связи нулевых генотипов GST с риском развития ССЗ.

Цель исследования – изучить особенности генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у работающих на предприятии нижнетагильского металлургического комбината с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. В группе наблюдения было обследовано 61 человек, мужчины, работающие в конвертерном цехе, возраст от 33 до 61 года (средний возраст $48,15 \pm 7,50$ года), с патологией сердечно-сосудистой системы, относящейся по МКБ-10 к классу болезней I00–I99, занятые на рабочих местах огнеупорщика, разлищика стали, оператора загрузки конвертера, слесаря-ремонтника, электрогазосварщика, сталевара конвертера, машиниста крана металлургического производства, электромонтера по ремонту и обслуживанию электрооборудования, машиниста дистрибутора, шлаковщика, миксерового, ковшевого, оператора машины непрерывного литья заготовок, машиниста-транспортного горячего металла, сталевара установки внепечной обработки стали, шихтовщика. Группу сравнения составили 29 человек, мужчины, условно здоровые работники предприятия без проявления признаков сердечно-сосудистой патологии, возраст от 23 до 56 лет (средний возраст $44,03 \pm 7,63$ года). ДНК выделяли из периферической крови по стандартной методике с использованием набора diaGene для выделения ДНК из цельной крови на спин-колонках. Для определения делеционного полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 были использованы последовательности праймеров, которые перечислены в табл. 1.

Состав ПЦР-смеси: БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue, прямой и обратный праймеры – по 0,2 мкм каждый, вода и образец ДНК. Амплификация проводилась с помощью амплификатора Quant Studio 3 (Thermo Scientific, США) со следующими условиями: начальная денатурация 5 мин при 95 °C; далее 40 циклов по три шага: денатурация – 15 сек. при 95 °C, отжиг праймеров – 15 сек. при 60 °C, элонгация – 30 сек. при 72 °C. Начальная температура кривых плавления – 59 °C, регистрация флуоресцентного сигнала производилась непрерывно, скорость повышения температуры

Таблица 1. Последовательность праймеров [10]

Table 1. Sequence of primers [10]

Ген / Gene	Последовательность / Sequence	Размер продукта, пар нуклеотидов / Product size, base pairs
GSTT1	5'-GTGCAAACACCTCCTGGAGAT-3' - for	229
	5'-AGTCCTTGGCCTTCAGAATGA-3' - rev	
GSTM1	5'-CTTGGAGGAACTCCCTGAAAAG-3' - for	137
	5'-TGGAACCTCCATAACACGTGA-3' - rev	
ALB	5'-CGATTTTCTTTTATAGGGCAGTAGC-3' - for	71
	5'-TGGAACCTCTGCAAACCTCAGC-3' - rev	

составляла 0,15 °C/сек. Полученные результаты интерпретировали исходя из анализа графиков накопления флюоресценции, специфичность оценивалась с помощью кривой плавления. Наличие гомозиготной делеции в генах GSTT1 и GSTM1 регистрировалось только при условии амплификации гена ALB как позитивного контроля. Определение полиморфизма Ile105Val гена GSTP1 методом qPCR производилось с помощью готового коммерческого набора «SNP-Скрин» (Синтол, Россия). Популяционные частоты аллельных вариантов вычисляли на основе наблюдаемых частот генотипов.

Для сравнения частот генотипов в группах больных и контроля применяли критерии χ^2 и χ^2 с поправкой Йейтса для таблиц сопряженности 2×2 . Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение. В настоящем исследовании мы оценили частоты полиморфизмов GSTT1, GSTM1 и GSTP1, которые могут влиять на индивидуальную восприимчивость к ССЗ, и проверили SNP, которые, как считается, влияют на ферментативную активность.

Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами ни по одному из исследуемых генов. Распределение частот генотипов, достоверность различий и значение критерия χ^2 представлены в табл. 2.

Также были подсчитаны сочетания нулевых генотипов GSTM1 и GSTT1. Так, частота встречаемости сочетания GSTM1 (0/0) и GSTT1 (0/0) у группы наблюдения составила 14 %, а у группы сравнения – 11 %. Однако статистически достоверной разницы между группами обнаружено не было.

Для полиморфизмов GSTT1, GSTM1 и GSTP1 распределение частот генотипов в изученных выборках соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Известно, что частота полиморфных делеционных вариантов

генов GSTT1, GSTM1 и GSTP1 различается в разных популяциях [11–13]. Нулевой вариант аллеля GSTM1 чрезвычайно широко распространен в человеческой популяции – так, частота делеционного генотипа в Европе составляет 42–58 % [13], что согласуется с полученными нами данными. Частота гомозиготного по «нулевому» аллелю GSTT1 генотипа в популяциях европеоидов составляет 15–30 % [11], а гомозиготного мутантного генотипа (Val/Val) GSTP1 – 10–20 % [12], что также согласуется с полученными нами данными.

В ходе аэробного метаболизма в клетках постоянно происходят реакции с образованием активных форм кислорода, которые представлены в виде гидроксильных радикалов, пероксида водорода, окиси азота и т. д. В связи с их высокой реакционной способностью, данные соединения приводят к окислительному стрессу.

Система обезвреживания с участием GSTs и глутатиона играет важную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является надежным защитным механизмом клетки. Помимо участия цитозольных GSTs в реакциях конъюгации и изомеризации, они могут ковалентно и нековалентно связывать гидрофобные несубстратные лиганды, что необходимо для внутриклеточного транспорта, изоляции и ликвидации ксенобиотиков [14]. Таким образом, во второй фазе детоксикации ферменты семейства GSTs играют ключевую роль в процессах обезвреживания чужеродных веществ в клетках [15].

Полиморфизм, выявленный в генах данного генного суперсемейства, может оказывать свое непосредственное влияние на активность кодируемых ферментов, что в конечном счете способно приводить к изменениям в клеточном метаболизме.

В исследовании Sobha S.P. *et al.* было показано, что обнаружение нулевых мутаций GSTM1 и GSTT1 и полиморфизма GSTP1 имеет клиническое

Таблица 2. Распределение частот генотипов по генам GSTM1, GSTT1, GSTP1 у работающих с сердечно-сосудистой патологией

Table 2. Distribution of genotype frequencies by GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes in workers with cardiovascular diseases

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Группа наблюдения / Case cohort, % (n = 61)	Группа сравнения / Control cohort, % (n = 29)	Достоверность различий / Significance of differences
GSTM1	+	48,28	49,18	$\chi^2 = 0,006435$ $p = 0,936064$
	0/0	51,72	50,82	
GSTT1	+	82,76	80,33	$\chi^2 = 0,075802$ $p = 0,783069$
	0/0	17,24	19,67	
GSTP1	A/A (Ile/Ile)	58,62	54,10	$\chi^2 = 4,28378$ $p = 0,117433$
	A/G (Ile/ Val)	41,38	32,79	
	G/G (Val/Val)	0,00	13,11	

значение и может использоваться как биомаркер для ранней диагностики развития ССЗ и ССЗ при сахарном диабете (СД) [6]. В исследовании, проведенном в Малайзии, также были получены достоверные данные о связи делеционного полиморфизма GSTT1 с развитием ССЗ при СД [16]. Другое исследование обнаружило связь риска сердечной недостаточности с аллелем GSTP1 Val [17]. В работе не было выявлено никаких значимых ассоциаций между генотипом GSTT1 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но было продемонстрировано, что нулевой генотип GSTM1 защищает как от ишемической болезни сердца, так и от острого инфаркта миокарда [18], однако исследование Phulukdaree A. *et al.* показало, что нулевой генотип GSTM1 связан с повышенным в 2,6 раза риском развития ишемической болезни сердца [19]. Исследование, проведенное в Северной Индии, подтвердило связь нулевого генотипа GSTT1 и ишемической болезни сердца [20]. В то же время в ряде исследований не было показано значительной разницы в частотах нулевых генотипов GSTT1 и GSTM1 между пациентами и контрольной группой [21–23].

Однако данных о связи развития ССЗ в условиях неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды и полиморфизма генов GST, которые опровергали или подтверждали полученные нами результаты, обнаружено не было.

Заключение. В результате проведенного нами исследования было установлено, что присутствие нулевых генотипов GSTM1, GSTT1, а также мутантного аллеля GSTP1 и сопряженная с этим потеря функциональной активности фермента не вносят весомый вклад в развитие ССЗ в условиях влияния производственной среды. Возможно, это связано с тем, что в биотрансформации ксенобиотиков участвуют более 200 ферментных систем, которые частично взаимозаменяют друг друга [24].

Список литературы

- Газимова В.Г., Рузаков В.О., Шастин А.С., Федорук А.А., Гурвич В.Б., Плотко Э.Г. Основные организационные вопросы профилактики заболеваемости работающего населения в современных условиях // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 11. С. 32–35.
- Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphism of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. doi: 10.1371/journal.pone.0050587
- Шмакова Е.Е., Липатов Г.Я., Адриановский В.И., Самылкин А.А., Гусельников С.Р., Гоголева О.И. Гигиенические факторы воздушной среды и их роль в формировании онкологической опасности в гидрометаллургическом производстве меди // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 12(309). С. 15–18.
- Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, *et al.* Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. *Biomed Res Int*. 2013;474963. doi: 10.1155/2013/474963
- Sun P, Qian J, Zhang ZB, *et al.* Polymorphisms in phase I and phase II metabolism genes and risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Carcinogenesis*. 2008;29(12):2325–2329. doi: 10.1093/carcin/bgn208
- Sobha SP, Ebenezar K. Susceptibility of glutathione-S-transferase polymorphism to CVD development in type 2 diabetes mellitus – A review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021. doi: 10.2174/1871530321666210908115222
- Nourozi MA, Neghab M, Bazzaz JT, Nejat S, Mansoori Y, Shahtaheri SJ. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Arch Toxicol*. 2018;92(6):1983–1990. doi: 10.1007/s00204-017-2104-9
- Klusek J, Głuszek S, Klusek J. GST gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer development. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(4):219–221. doi: 10.5114/wo.2014.41388
- Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzani-pour R. Association analysis of rs1695 and rs1138272 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(4):1167–1172. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.4.1167
- Koh W-P, Nelson HH, Yuan J-M, *et al.* Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis*. 2011;32(10):1507–1511. doi: 10.1093/carcin/bgr175
- Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т. 19. № 4. С. 50–58.
- Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res*. 2000;463(3):247–283. doi: 10.1016/s1383-5742(00)00050-8
- Palma-Cano LE, Córdova EJ, Orozco L, *et al.* GSTT1 and GSTM1 null variants in Mestizo and Amerindian populations from northwestern Mexico and a literature review. *Genet Mol Biol*. 2017;40(4):727–735. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0142
- Pajaud J, Kumar S, Rauch C, Morel F, Aninat C. Regulation of signal transduction by glutathione transferases. *Int J Hepatol*. 2012;2012:137676. doi: 10.1155/2012/137676
- Di Pietro G, Magno L, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(2):153–170. doi: 10.1517/17425250903427980
- Etemad A, Vasudevan R, Aziz AF, *et al.* Analysis of selected glutathione S-transferase gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiovascular disease. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15025845
- Simeunovic D, Odanovic N, Pljesa-Ercegovac M, *et al.* Glutathione transferase P1 polymorphism might be a risk determinant in heart failure. *Dis Markers*. 2019;6984845. doi: 10.1155/2019/6984845
- Wilson MH, Grant PJ, Kain K, Warner DP, Wild CP. Association between the risk of coronary artery disease in South Asians and a deletion polymorphism in glutathione S-transferase M1. *Biomarkers*. 2003;8(1):43–50. doi: 10.1080/1354750021000042439
- Phulukdaree A, Khan S, Moodley D, Chuturgoon AA. GST polymorphisms and early-onset coronary artery disease in young South African Indians. *S Afr Med J*. 2012;102(7):627–630. doi: 10.7196/samj.5520
- Girisha KM, Gilmour A, Mastana S, *et al.* T1 and M1 polymorphism in glutathione S-transferase gene and coronary artery disease in North Indian population. *Indian J Med Sci*. 2004;58(12):520–526.
- Türkanoglu A, Can Demirdögen B, Demirkaya Ş, Bek S, Adali O. Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. *Neurol Sci*. 2010;31(6):727–734. doi: 10.1007/s10072-010-0330-5
- Samuel AM, Kollu R, Rao S, Rao A. Serum total glutathione-S-transferase in stroke, a preliminary report. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(8):984–986. doi: 10.1515/CCLM.2004.162
- Pourkeramati A, Mehrjardi EZ, Tezerjani MD, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 gene variants with coronary artery disease in

Iranian population: A case-control study. *Int J Gen Med.* 2020;13:249–259. doi: 10.2147/IJGM.S252552

24. Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И. и др. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркеров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом // *Acta Biomedica Scientifica.* 2012. № 1. С. 93–97.

References

- Gazimova VG, Ruzakov VO, Shastin AS, Fedoruk AA, Gurvich VB, Plotko EG. The basic organizational problems of preventing morbidity of working population in modern conditions. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya.* 2018;(11):32–35. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2018-11-32-35
- Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphism of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One.* 2012;7(11):e50587. doi: 10.1371/journal.pone.0050587
- Shmakova EE, Lipatov GYa, Adrianovskiy VI, Samylikin AA, Gusevnikov SR, Gogoleva OI. Hygiene factors of the air environment and their role in the formation of cancer risk in hydrometallurgical copper production. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2018;(12(309)):15–18. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2018-309-12-15-18
- Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, et al. Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. *Biomed Res Int.* 2013;474963. doi: 10.1155/2013/474963
- Sun P, Qian J, Zhang ZB, et al. Polymorphisms in phase I and phase II metabolism genes and risk of chronic benzene poisoning in a Chinese occupational population. *Carcinogenesis.* 2008;29(12):2325–2329. doi: 10.1093/carcin/bgn208
- Sobha SP, Ebenezar K. Susceptibility of glutathione-S-transferase polymorphism to CVD development in type 2 diabetes mellitus – A review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021. doi: 10.2174/1871530321666210908115222
- Nourozi MA, Neghab M, Bazzaz JT, Nejat S, Mansoori Y, Shahtaheri SJ. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Arch Toxicol.* 2018;92(6):1983–1990. doi: 10.1007/s00204-017-2104-9
- Klusek J, Głuszek S, Klusek J. GST gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer development. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18(4):219–221. doi: 10.5114/wo.2014.41388
- Farmohammadi A, Arab-Yarmohammadi V, Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs1138272 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):1167–1172. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.4.1167
- Koh W-P, Nelson HH, Yuan J-M, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis.* 2011;32(10):1507–1511. doi: 10.1093/carcin/bgr175
- Fetisova IN, Mezinsky SS, Chasha TV, Ratnikova SYu, Fetisov NS. Gene polymorphism of detoxication system. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii.* 2014;19(4):50–58. (In Russ.)
- Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res.* 2000;463(3):247–283. doi: 10.1016/s1383-5742(00)00050-8
- Palma-Cano LE, Córdova EJ, Orozco L, et al. GSTT1 and GSTM1 null variants in Mestizo and Amerindian populations from northwestern Mexico and a literature review. *Genet Mol Biol.* 2017;40(4):727–735. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0142
- Pajaud J, Kumar S, Rauch C, Morel F, Aninat C. Regulation of signal transduction by glutathione transferases. *Int J Hepatol.* 2012;2012:137676. doi: 10.1155/2012/137676
- Di Pietro G, Magno L, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(2):153–170. doi: 10.1517/17425250903427980
- Etemad A, Vasudevan R, Aziz AF, et al. Analysis of selected glutathione S-transferase gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiovascular disease. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15025845
- Simeunovic D, Odanovic N, Pljesa-Ercegovac M, et al. Glutathione transferase P1 polymorphism might be a risk determinant in heart failure. *Dis Markers.* 2019:6984845. doi: 10.1155/2019/6984845
- Wilson MH, Grant PJ, Kain K, Warner DP, Wild CP. Association between the risk of coronary artery disease in South Asians and a deletion polymorphism in glutathione S-transferase M1. *Biomarkers.* 2003;8(1):43–50. doi: 10.1080/1354750021000042439
- Phulukdaree A, Khan S, Moodley D, Chuturgoon AA. GST polymorphisms and early-onset coronary artery disease in young South African Indians. *S Afr Med J.* 2012;102(7):627–630. doi: 10.7196/samj.5520
- Girisha KM, Gilmour A, Mastana S, et al. T1 and M1 polymorphism in glutathione S-transferase gene and coronary artery disease in North Indian population. *Indian J Med Sci.* 2004;58(12):520–526.
- Türkanoglu A, Can Demirdögen B, Demirkaya Ş, Bek S, Adali O. Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. *Neurol Sci.* 2010;31(6):727–734. doi: 10.1007/s10072-010-0330-5
- Samuel AM, Kollu R, Rao S, Rao A. Serum total glutathione-S-transferase in stroke, a preliminary report. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):984–986. doi: 10.1515/CCLM.2004.162
- Pourkeramati A, Mehrjardi EZ, Tezerjani MD, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 gene variants with coronary artery disease in Iranian population: A case-control study. *Int J Gen Med.* 2020;13:249–259. doi: 10.2147/IJGM.S252552
- Zakharenkov VV, Gafarov NI, Panev NI, et al. Distribution of biochemical and molecular-genetic markers of genes in workers of coal mining enterprises of Kuzbass Region suffering from chronic dust bronchitis. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;(1(83)):93–97. (In Russ.)

