

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.04.17-31>

Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков в популяциях русских и бурят

Беляева Е.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Парамонов А.И.,
Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16

Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков ассоциирован с лекарственной устойчивостью и такими заболеваниями человека как рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, цирроз печени, старение, образование катаракты, бесплодие, инсомния. Частота полиморфных вариантов генов *GSTs* варьирует в различных мировых популяциях.

Цель данного исследования – охарактеризовать частотное распределение генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1*, а также генотипов и аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях русских и бурят, проживающих в Восточной Сибири и установить межэтнические различия в частотных характеристиках изученных генов.

Методы. Выборка включала 461 человека, из них 264 русских и 197 бурят. Молекулярно-генетическое исследование делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией. Исследование полиморфизмов *Ile105Val* (*rs1695*), *Ala114Val* (*rs1138272*) гена *GSTP1* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты. Сравнительный анализ частот генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми популяционными выборками. Частота делеционного генотипа гена *GSTM1* в популяциях русских и бурят составила 44,7 и 48,7%, гена *GSTT1* – 22,4, и 30,5%, соответственно. В то же время между сравниваемыми популяционными выборками наблюдаются статистически значимые различия в частотном распределении генотипов полиморфных вариантов *Ile105Val* ($p=0,023$) и *Ala114Val* ($p=0,007$) гена *GSTP1*. Частота редких аллелей в популяциях русских и бурят составила: *105Val* – 23,67 и 20,56%, *114Val* – 10,23 и 4,57% ($p=0,002$), соответственно.

Выводы. Сравнимые популяционные выборки русских и бурят не различаются по частоте делеционных генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1*. В то же время в сравниваемых группах наблюдаются значимые различия в частотном распределении генотипов полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1*. Сравнение данных, полученных в настоящем исследовании, с аналогичными данными в других мировых популяциях показало, что частотные характеристики *GSTs* генов в изученных популяциях русских и бурят находятся в пределах частоты этих генов в других европейских и азиатских популяциях.

Ключевые слова: русские, буряты, популяция, полиморфизм, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*.

Для цитирования: Беляева Е.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Парамонов А.И., Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков в популяциях русских и бурят. *Медицинская генетика* 2023; 22(4): 17-31.

Автор для корреспонденции: Беляева Елена Владимировна; e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках госбюджетной темы: «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (шифр темы 0416-2021-0002) (регистрационный номер темы в ЕГИСУ №121022500180-6).

Конфликт интересов: Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2023

Genetic polymorphisms of xenobiotic detoxification system in the populations of Russians and Buryats

Belyaeva E.V., Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Paramonov A.I.,
Kurashova N.A., Dashiye B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
16, Timiryazev st., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Background. Gene polymorphism of the xenobiotic detoxification system is associated with drug resistance and human diseases such as cancer, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, atherosclerosis, liver cirrhosis, aging, cataract formation, infertility, insomnia. Frequency of the polymorphic variants of *GSTs* genes varies in different world populations.

The purpose of this study is to characterize the frequency distribution of genotypes of the *GSTM1*, *GSTT1* genes, as well as genotypes and alleles of the *Ile105Val*, *Ala114Val* polymorphic variants of the *GSTP1* gene in the populations of the Russians and the Buryats living in Eastern Siberia and to establish the ethnic differences in the frequency characteristics of the studied genes.

Methods. The sample included 461 people, including 264 Russians and 197 Buryats. Molecular genetic study of deletion polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* genes was carried out using the polymerase chain reaction (PCR) method with electrophoretic detection. The *Ile105Val* (rs1695) and *Ala114Val* (rs1138272) polymorphism of the *GSTP1* gene was studied using the real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR) method.

Results. Comparative analysis of the frequency distribution of genotypes of the *GSTM1* and *GSTT1* genes did not reveal statistically significant differences between the compared population samples. The frequency of the deletion genotype of the *GSTM1* gene in the populations of Russians and Buryats was 44.7 and 48.7%, of the *GSTT1* gene 22.4 and 30.5%, respectively. It was shown that there are statistically significant differences in the frequency distribution of genotypes of polymorphic variants *Ile105Val* ($p=0.023$) and *Ala114Val* ($p=0.007$) of the *GSTP1* gene between the compared population samples. The frequency of the rare alleles in the populations of Russians and Buryats was as follows: allele *G* (*Ile105Val*) - 23.67 and 20.56%, allele *T* (*Ala114Val*) - 10.23 and 4.57% ($p=0.002$), respectively.

Conclusions. The compared population samples of the Russians and the Buryats do not differ in the frequency of deletion genotypes of the *GSTM1*, *GSTT1* genes. At the same time, significant differences in the frequency distribution of genotypes of the *Ile105Val*, *Ala114Val* polymorphic variants of the *GSTP1* gene are observed in the compared groups. Comparison of the data obtained in this study with similar data in other world populations showed that the frequency characteristics of GSTs genes in the studied populations of the Russians and the Buryats are within the frequency of these genes in other European and Asian populations.

Keywords: polymorphism, population, Russians, Buryats, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*.

For citation: Belyaeva E.V., Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Paramonov A.I., Kurashova N.A., Dashiye B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Genetic polymorphisms of xenobiotic detoxification system in the populations of Russians and Buryats. *Medical genetics [Meditsinskaya genetika]* 2023; 22(4): 17-31. (In Russ.)

Corresponding author: Belyaeva E.V.; e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Funding. The work was carried out under the state budget project: "Pathophysiological mechanisms and genetic and metabolic predictors of reproductive health and longevity in various age, gender and ethnic groups" (code 0416-2021-0002).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted 14.04.2023

Введение

Клетки человека регулярно испытывают на себе воздействие эндогенных и экзогенных токсинов. При этом они обладают множеством активных защитных механизмов, позволяющих справиться с негативным воздействием ксенобиотиков. К ним относятся АВС-транспортеры, а также ферменты I и II фаз клеточной детоксикации и окислительного стресса [1]. Метаболизм ксенобиотиков состоит из двух фаз: I фаза – модификация, во время которой создаются или освобождаются функциональные группы; II фаза – конъюгация, во время которой к функциональным группам присоединяются другие группы или молекулы [2,3]. Завершающим этапом является выведение самих ксенобиотиков и их метаболитов из клетки, а затем из организма. Глутатион-S-трансферазы (GSTs) являются одними из ключевых ферментов, которые опосредуют II фазу клеточной детоксикации. Эти ферменты (GSTs) конъюгируют восстановленный глутатион с электрофильными центрами в гидрофобных органических соединениях, преобразуя токсичное соединение в менее токсичную форму [4-6].

Уровень экспрессии GSTs считается решающим фактором в определении чувствительности клеток

к широкому спектру токсинов. При этом полиморфизм генов, кодирующих ферменты II фазы детоксикации, может изменять их экспрессию или функцию, влияя на биотрансформацию токсичных соединений [7]. Кроме того, гены *GSTs* человека имеют полиморфные варианты, связанные с наличием протяженных делеций, следствием которых является полное отсутствие продукта гена [8]. Группа ферментов GSTs представлена цитозольной, митохондриальной и микросомальной изоформами. В настоящее время идентифицировано восемь различных классов растворимых цитоплазматических изоформ ферментов GSTs млекопитающих: альфа, каппа, мю, омега, пи, сигма, тета и дзета (α -, κ -, μ -, ω -, π -, σ -, θ - и ζ). Согласно данным комитета по номенклатуре генов человека HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) и сведениям, представленным в онлайн-базах данных, семейство генов *GSTs* содержит более 20 функциональных генов [8]. К настоящему моменту наиболее изученными являются следующие классы фермента: *GSTM* (мю), *GSTT* (тэта) и *GSTP* (пи). Классы *GSTM* и *GSTT* включают в себя кластер ферментов и соответствующих им генов, наиболее изученными из которых являются *GSTM1*,

GSTT1. Класс GSTP включает в себя один фермент и соответствующий ему ген *GSTP1*.

Ген *GSTM1* (glutathione S-transferase mu1, NCBI Gene ID — 2944) локализован на длинном плече хромосомы 1 (p13.3). *GSTM1* экспрессируется в печени, клетках крови, мышцах и тканях мозга. Полиморфизм гена связан с наличием протяженной делеции (около 10 т.п.н.), при этом РНК и белковый продукт не синтезируются. Полиморфные варианты гена *GSTM1* могут изменить восприимчивость человека к канцерогенам и токсинам, а также повлиять на токсичность и эффективность определенных лекарств. Интересным является факт высокого распространения нулевого аллеля *GSTM1* в человеческих популяциях [9]. По некоторым данным частота нулевого аллеля *GSTM1* может достигать 55% [10].

Ген *GSTT1* (glutathione S-transferase theta 1, NCBI Gene ID — 2952) картирован на хромосоме 22 (22q11.2). Полиморфизм гена *GSTT1*, как и *GSTM1*, связан с обширной делецией в структурной части гена. Как и в случае *GSTM1*, из-за высокой частоты делеционного аллеля около 25% представителей европейской расы и до 52% представителей азиатской расы оказываются гомозиготными по «нулевому» аллелю гена *GSTT1* [11]. Установлено, что у индивидуумов с «нулевым» генотипом гена *GSTT1* снижена способность к метаболизму некоторых канцерогенов, включая 1,3-бутадиен, метилбромид, оксид этилена, хлорметаны [12]. Типичными субстратами для *GSTT1* являются промышленные соединения, такие как дихлорметан и окись этилена [13].

Делеционный полиморфизм генов *GSTM1*, *GSTT1* приводит к наличию двух аллельных вариантов: наличие и отсутствие делеции. В результате сочетания этих аллелей выделяют два варианта генотипа: с одним или двумя присутствующими аллелями (гетерозигота или гомозигота без делеции) — функциональный генотип, который принято обозначать «+», и гомозиготный по делеции вариант генотипа, или нулевой, который принято обозначать «0» [14].

Ген *GSTP1* (glutathione S-transferase pi 1, NCBI Gene ID — 2950) локализован на хромосоме 11 (11.q13). Полиморфизм в гене *GSTP1* обусловлен заменой нуклеотидов в положениях 313 и 341, обе замены находятся в активном центре фермента и приводят к значительному снижению его функциональной активности. Показано, что в зависимости от варианта генотипа по полиморфизму *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1* может наблюдаться почти семикратное изменение каталитической активности фермента [15].

Исследования, связанные с полиморфизмом *GSTs* генов, имеют большое значение, так как гены и белки, участвующие в метаболизме и детоксикации ксенобиотиков, часто используются в качестве маркеров предрасположенности к заболеваниям [16]. Активность ферментов детоксикации ассоциирована с лекарственной устойчивостью и такими заболеваниями человека как рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, цирроз печени, старение, образование катаракты, бесплодие, инсомния [17-20]. Распространенность полиморфных вариантов генов *GSTs* варьирует в различных мировых популяциях. Поэтому изучение распространенности аллелей и генотипов *GSTs* в отдельных популяциях может помочь в понимании генетической предрасположенности к тем или иным заболеваниям и в фармакогенетических исследованиях [21].

Целью данного исследования было охарактеризовать частотное распределение генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1*, а также генотипов и аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях русских и бурят, проживающих в Восточной Сибири, и установить межэтнические различия в частотных характеристиках изученных генов.

Методы

В исследовании принял участие 461 доброволец мужского пола. Популяционная выборка русских включала 264 человека (средний возраст 29,9±5,3 года), популяционная выборка бурят — 197 человек (средний возраст 31,6±5,9 года), сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту ($t=-0,213$; $d.f.=459$; $p>0,5$). Набор материала осуществлялся в ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ» г. Улан-Удэ в период времени 2016-2017 гг. Участники были информированы о научной стороне проводимого исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Молекулярно-генетическое исследование делеционного полиморфизма в генах системы детоксикации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической детекцией. Исследование полиморфизмов *Ile105Val* (rs1695), *Ala114Val* (rs1138272) гена *GSTP1* проводили методом полимеразной цеп-

ной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Материалом для исследования служили пробы ДНК, выделенные из образцов цельной венозной крови, забор которой проводили в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3. Экстракцию ДНК осуществляли с использованием наборов реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ООО «НекстБио», Россия).

Аmplификацию специфичных участков ДНК генов *GSTM1*, *GSTT1* проводили в автоматическом термоджеле «Терцик» с использованием набора реагентов «АмплиСенс *GSTT1/GSTM1-EPH*», (ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 2%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, результаты электрофореза регистрировали и документировали с помощью системы компьютерного гель-документирования «GelDoc». Используемые наборы реагентов позволяли обнаруживать гомозиготные варианты генотипов по делециям в генах *GSTM1*, *GSTT1*. Гетерозиготные варианты генотипов учитывались вместе с гомозиготными без делеции.

Аmplификацию специфичных участков ДНК полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* проводили на приборе – амплификаторе нуклеиновых кислот «ДТ-Прайм» (ДНК-Технология, Россия) с использованием тест-систем: «Набор реагентов для определения полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (rs1695)» и «Набор реагентов для определения полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* (rs1138272)» (ООО «Синтол», Россия). Процедуру экстракции ДНК и амплификацию нуклеотидных последовательностей осуществляли согласно рекомендациям производителей соответствующих наборов реагентов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Biostat и STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США (правообладатель лицензии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН)). Для описания количественных признаков использовали следующие показатели описательной статистики: среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения средних использовали критерий Стьюдента (t). При анализе частотного распределения полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* наблюдаемую частоту генотипов проверяли на соответствие ожидаемой, исходя из закона генетического равновесия Харди-Вайнберга. При сравнении частот генотипов между группами использовали критерий χ^2 , для оценки разницы долей использовали z -критерий, вычисления проводили в программе

Biostat. Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий отклоняли при уровне значимости 5%. При сравнении частоты встречаемости редких аллелей *G*rs1695 и *T*rs113872 для контроля групповой вероятности ошибки для уровня значимости вводили поправку на множественную проверку гипотез (поправка Бонферонни), $p < 0,0004$ (табл. 2, 3), $p < 0,0006$ (табл. 4, 5).

Результаты

Распределение частот генотипов генов системы детоксикации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* в популяциях русских и бурят представлено в табл. 1.

Частотные характеристики генов *GSTM1*, *GSTT1* не представляется возможным проверить на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, так как гомозиготные без делеции и гетерозиготные генотипы не были дифференцированы. Частотное распределение генотипов по полиморфным вариантам *Ala114Val* гена *GSTP1* соответствует закону генетического равновесия как в популяции русских ($\chi^2=0,026$; d.f.=1; $p>0,05$), так и в популяции бурят ($\chi^2=0,452$; d.f.=1; $p>0,05$). Распределение частот генотипов по полиморфному локусу *Ile105Val* гена *GSTP1* в популяции бурят соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,030$; d.f.=1; $p>0,05$), а в популяции русских наблюдается отклонение наблюдаемой частоты генотипов от ожидаемой ($\chi^2=9,827$; d.f.=1; $p<0,01$), вызванное избытком гомозигот и недостатком носителей гетерозиготного варианта генотипа.

При сравнении частот генотипов по делеционно-му полиморфизму генов *GSTM1*, *GSTT1* между популяционными выборками русских и бурят не обнаружено статистически значимых различий. В то же время по изученным полиморфным вариантам гена *GSTP1* в сравниваемых популяционных выборках наблюдаются статистически значимые различия в частотном распределении генотипов как для полиморфизма *Ile105Val* ($\chi^2=7,559$; d.f.=2; $p=0,023$), так и для полиморфизма *Ala114Val* ($\chi^2=10,060$; d.f.=2; $p=0,007$). По полиморфному варианту *Ile105Val* частота носителей гомозиготного генотипа *Val/Val* в популяции русских составила 9,1%, в то время как в популяции бурят она оказалась значимо меньше – 3,1% ($\chi^2=5,819$; d.f.=1; $p=0,016$). Однако сравнительный анализ частот аллелей по полиморфизму *Ile105Val* не выявил статистически значимых отличий, более редкий аллель *G* в популяциях русских и бурят наблюдается с частотой 23,7 и 20,6% соответственно ($z=1,044$; $p=0,297$).

По полиморфному маркеру *Ala114Val* изученные выборки значительно различаются по частоте носителей гетерозиготного генотипа, носительство которого было обнаружено в популяции русских в два раза чаще, чем в выборке бурят: 18,2 и 9,1% соответственно ($\chi^2=6,804$; d.f.=1; $p=0,009$). Кроме этого, по полиморфному варианту *Ala114Val* изученные выборки значительно различаются по частоте носительства гомозиготного *Ala/Ala* генотипа ($\chi^2=8,406$; d.f.=1; $p=0,004$), частота которого в популяции русских составила 80,7%, а в популяции бурят оказалась значительно больше – 90,9%. Различия, обнаруженные в частотном распределении генотипов полиморфизма *Ala114Val* в сравниваемых выборках, обусловлены различиями в частотном распределении аллелей ($z=3,044$; $p=0,002$). Так, в популяции русских более редкий аллель *T* наблюдается с частотой 10,2%, а в популяции бурят частота этого аллеля значительно ниже – 4,6%.

Обсуждение

Мы показали распределение частот генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* и частоту аллелей, и генотипов полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях русских и бурят, проживающих в Восточной Сибири. Данные о частоте встречаемости редких аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val*

гена *GSTP1* в изученных популяциях мы сравнили с аналогичными данными в других мировых популяциях и представили полученные результаты в табл. 2, 3.

Согласно данным, представленным в базе проекта «1000 геномов», частота минорного аллеля *G* по полиморфизму *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1* в среднем в мире составляет 35% [22]. В мировых популяциях наблюдается градиент частоты аллеля *G*, который меняется от наименьшего значения в Восточной Азии – 18%, к средним цифрам в Европе и Южной Азии – 33 и 29% соответственно, до наибольшего значения в Африке и Америке – 48% [22].

По данным нашего исследования частота аллеля *G* в популяциях русских и бурят составляет 23,7 и 20,6% соответственно. Наши данные по частоте аллеля *G* в популяции русских согласуются с данными по частоте этого аллеля в популяции русских из Башкортостана, где она составила 18,4% [32]. При сравнении частоты встречаемости аллеля *G* в популяции русских и бурят с аналогичными данными в других мировых популяциях показано, что она сопоставима с большинством европейских и азиатских популяций. Для популяции русских статистически значимые различия обнаружены только при сравнении с двумя популяциями Европы: европейскими американцами и иберами, в указанных популяциях частота аллеля *G* значительно больше ($p<0,0004$). Также выявлены различия с од-

Таблица 1. Распределение генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* и полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях бурят и русских

Table 1. The *GSTM1* and *GSTT1* genes and the *Ile105Val* and *Ala114Val* of the *GSTP1* genotype distribution in the Buryat and Russian populations

Полиморфизм	Генотип	Выборка бурят n=197	Выборка русских n=264	Значимость различий
<i>GSTM1</i>	"+"	101	146	$\chi^2=0,585$ d.f.=1 $p=0,444$
	"0"	96	118	
<i>GSTT1</i>	"+" "	137	205	$\chi^2=3,461$ d.f.=1 $p=0,063$
	"0"	60	59	
<i>GSTP1</i>	<i>Ile/Ile</i>	122	163	$\chi^2=7,559$ d.f.=2 $p=0,023$
<i>Ile105Val</i>	<i>Ile/Val</i>	69	77	
	<i>Val/Val</i>	6	24	
<i>GSTP1</i>	<i>Ala/Ala</i>	179	213	$\chi^2=10,060$ d.f.=2 $p=0,007$
<i>Ala114Val</i>	<i>Ala/Val</i>	18	48	
	<i>Val/Val</i>	0	3	

Таблица 2. Сравнение частот редких аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях бурят и русских, проживающих в Восточной Сибири, с аналогичными данными в популяциях Азии и Европы

Table 2. Comparison of the frequencies of rare alleles of polymorphic variants *Ile105Val*, *Ala114Val* of the *GSTP1* gene in the populations of Buryats and Russians living in Eastern Siberia with similar data in the populations of Asia and Europe

Популяция (Страна)	Ссылка	Ген/полиморфизм									
		<i>GSTP1/Ile105Val</i> (rs1695)					<i>GSTP1/Ala114Val</i> (rs1138272)				
		G-аллель, частота (2N)	Буряты 0,206 (394)		Русские 0,237 (528)		T-аллель, частота (2N)	Буряты 0,046 (394)		Русские 0,102 (528)	
z	p		z	p	z	p		z	p		
Азия (19 популяций)											
Буряты (РФ)	[23]	0,273 (88)	1,233	0,218	0,595	0,552	0,011 (88)	1,220	0,223	2,573	0,010
Тувинцы (РФ)	[23]	0,250 (88)	0,766	0,444	0,130	0,897	0,011 (88)	1,220	0,223	2,573	0,010
Якуты (РФ)	[23]	0,195 (82)	0,074	0,941	0,698	0,485	0,037 (82)	0,065	0,948	1,679	0,093
Ханты (РФ)	[23]	0,368 (58)	2,583	0,010	2,027	0,043	0,034 (58)	5,989	0,000	1,439	0,150
Коми (РФ)	[23]	0,313 (64)	1,751	0,080	1,181	0,238	0,078 (64)	0,793	0,428	0,385	0,700
Казахи (Казахстан)	[23]	0,189 (90)	0,217	0,829	0,865	0,387	0,22 (90)	0,737	0,461	2,248	0,025
Киргизы (Киргизия)	[23]	0,250 (56)	0,580	0,562	0,052	0,958	0,054 (56)	-0,073	0,942	0,915	0,360
Узбеки (Узбекистан)	[23]	0,385 (78)	3,258	0,001	2,657	0,008	0,077 (78)	0,854	0,393	0,487	0,626
Негевские бедуины (Израиль)	[24]	0,260 (96)	1,014	0,311	0,355	0,722	0,03 (96)	0,413	0,680	2,064	0,039
Палестинские арабы (Палестина)	[24]	0,230 (102)	0,393	0,694	0,025	0,980	0,08 (102)	1,118	0,263	0,501	0,616
Пенджабцы (Пакистан)	[25]	0,292 (192)	2,203	0,028	1,407	0,160	0,099 (192)	2,291	0,022	-0,022	0,983
Туркмены (Иран)	[26]	0,220 (508)	0,427	0,670	0,577	0,564	нет данных	-	-	-	-
Кашмирцы (Индия)	[27]	0,238 (390)	0,992	0,321	-0,043	0,965	нет данных	-	-	-	-
Тамилы (Индия)	[28]	0,33 (246)	3,414	0,000	2,637	0,008	нет данных	-	-	-	-
Тамилы (Шри-Ланка)	[25]	0,314 (204)	2,819	0,005	2,039	0,041	0,054 (204)	0,230	0,818	1,904	0,057
Телугу (Индия)	[25]	0,324 (204)	3,075	0,002	2,308	0,021	0,044 (204)	-0,096	0,924	2,364	0,018
Дайцы (Китай)	[25]	0,22 (196)	0,286	0,775	0,382	0,702	0,0 (196)	-	-	-	-
Ханьцы (Китай)	[25]	0,185 (206)	0,504	0,614	1,423	0,155	0,0 (206)	-	-	-	-
Японцы (Япония)	[25]	0,101 (208)	3,149	0,002	4,062	0,000	0,0 (208)	-	-	-	-
Европа (17 популяций)											
Русские старообрядцы, Сибирь (РФ)	[23]	0,308 (78)	1,829	0,067	1,218	0,223	0,038 (78)	0,013	0,990	1,602	0,109
Русские, Новосибирск (РФ)	[23]	0,408 (76)	3,636	0,000	3,043	0,002	0,105 (76)	1,783	0,075	-0,122	0,903
Русские, Вологда (РФ)	[24]	0,300 (50)	1,338	0,181	0,821	0,412	0,080 (50)	0,696	0,487	0,249	0,803
Удмурты (РФ)	[23]	0,380 (50)	2,593	0,010	2,063	0,039	0,04 (50)	-0,169	0,866	1,168	0,243
Мордвинцы (РФ)	[23]	0,303 (66)	1,600	0,110	1,025	0,306	0,076 (66)	0,728	0,467	0,448	0,654
Кабардинцы (РФ)	[23]	0,314 (70)	1,847	0,065	1,258	0,208	0,057 (70)	0,094	0,925	0,982	0,326
Карачаевцы (РФ)	[23]	0,348 (46)	2,009	0,045	1,498	0,134	0,109 (46)	0,144	1,462	-0,103	0,918
Карелы (РФ)	[23]	0,308 (52)	1,496	0,135	0,969	0,333	0,096 (52)	1,196	0,232	-0,104	0,917
Татары (РФ)	[23]	0,206 (68)	-0,162	0,871	0,416	0,677	0,029 (68)	0,313	0,754	1,723	0,085
Мегрелы (Грузия)	[23]	0,306 (72)	1,725	0,085	1,131	0,258	0,083 (72)	1,014	0,310	0,295	0,768
Британцы (Англия, Шотландия)	[25]	0,319 (182)	2,840	0,005	2,082	0,037	0,055 (182)	0,258	0,796	0,078	1,761
Эстонцы (Эстония)	[29]	0,293 (1952)	3,453	0,000	2,485	0,013	0,102 (1952)	3,403	0,000	-0,081	0,935
Европейские американцы	[25]	0,394 (198)	4,769	0,000	4,104	0,000	0,096 (198)	2,188	0,029	0,101	0,920
Финны (Финляндия)	[25]	0,283 (198)	1,992	0,046	1,179	0,238	0,096 (198)	2,188	0,029	0,101	0,920
Иберы (Испания)	[25]	0,365 (214)	4,162	0,000	3,451	0,000	0,056 (214)	0,347	0,729	1,854	0,064
Итальянцы (Италия)	[25]	0,294 (214)	2,337	0,019	1,524	0,128	0,051 (214)	0,077	0,939	2,086	0,037
Французы (Франция)	[24]	0,290 (58)	1,279	0,201	0,733	0,464	0,090 (58)	1,096	0,273	0,058	0,953

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия, $p < 0,0004$ (с поправкой Бонферрони).

Таблица 3. Сравнение частот редких аллелей полиморфных локусов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* в популяциях бурят и русских, проживающих в Восточной Сибири, с аналогичными данными в популяциях Африки, Северной и Южной Америки

Table 3. Comparison of the frequencies of rare alleles of polymorphic loci *Ile105Val*, *Ala114Val* of the *GSTP1* gene in the populations of Buryats and Russians living in Eastern Siberia with similar data in the populations of Africa, North and South America

Популяция (Страна)	Ссылка	Ген/полиморфизм									
		<i>GSTP1/Ile105Val</i> (rs1695)					<i>GSTP1/Ala114Val</i> (rs1138272)				
		G-аллель, частота (2N)	Буряты 0,206 (394)		Русские 0,237 (528)		T-аллель, частота (2N)	Буряты 0,046 (394)		Русские 0,102 (528)	
			z	p	z	p		z	p	z	p
Африка (11 популяций)											
Афро-карибы (Барбадос)	[25]	0,438 (192)	5,760	0,000	5,160	0,000	0,005 (192)	2,377	0,017	4,181	0,000
Афроамериканцы (США)	[25]	0,459 (122)	5,410	0,000	4,817	0,000	0,025 (122)	0,761	0,447	2,524	0,011
племя Аквапим (Гана)	[30]	0,490 (180)	6,823	0,000	6,295	0,000	нет данных	-	-	-	-
племя Ашанти (Гана)	[30]	0,490 (206)	7,091	0,000	6,582	0,000	нет данных	-	-	-	-
племя Эве (Гана)	[30]	0,530 (366)	9,211	0,000	8,920	0,000	нет данных	-	-	-	-
племя Фанти (Гана)	[30]	0,490 (320)	7,926	0,000	7,505	0,000	нет данных	-	-	-	-
племя Га (Гана)	[30]	0,490 (366)	8,166	0,000	7,777	0,000	нет данных	-	-	-	-
Лухья (Кения)	[25]	0,510 (198)	7,467	0,000	6,984	0,000	0,015 (198)	1,685	0,092	3,732	0,000
Менде (Либерия)	[25]	0,471 (170)	6,290	0,000	5,728	0,000	0 (170)	2,582	0,010	4,169	0,000
Мозабиты (Алжир)	[24]	0,500 (60)	4,773	0,000	4,226	0,000	0,03 (60)	0,225	0,822	1,573	0,116
Бака (Центрально-африканская Республика)	[24]	0,450 (62)	4,026	0,000	3,467	0,000	0 (62)	1,374	0,170	2,405	0,016
Северная и Южная Америка (9 популяций)											
Мексиканцы (США)	[25]	0,563 (128)	7,594	0,000	7,109	0,000	0,055 (128)	0,176	0,861	1,474	0,140
племя Пима (Мексика)	[24]	0,800 (50)	8,714	0,000	8,259	0,000	0,0 (50)	1,169	0,242	2,117	0,034
племя Майо (Мексика)	[31]	0,518 (548)	9,628	0,000	9,430	0,000	нет данных	-	-	-	-
племя Майо (Мексика)	[24]	0,500 (50)	4,415	0,000	3,885	0,000	0,0 (50)	1,169	0,242	2,117	0,034
Пуэрториканцы (Пуэрто-Рико)	[25]	0,370 (208)	4,251	0,000	3,549	0,000	0,034 (208)	0,485	0,628	2,866	0,004
Колумбийцы (Колумбия)	[25]	0,356 (188)	3,783	0,000	3,067	0,002	0,027 (188)	0,869	0,385	3,059	0,002
Перуанцы (Перу)	[25]	0,671 (170)	10,555	0,000	10,277	0,000	0,006 (170)	2,154	0,031	3,881	0,000
Каритианцы (Бразилия)	[24]	0,290 (48)	1,151	0,250	0,645	0,519	0,0 (48)	1,132	0,258	2,065	0,039
Суруи (Бразилия)	[24]	0,140 (42)	0,814	0,416	1,247	0,212	0,0 (42)	1,013	0,311	1,901	0,057

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия, $p < 0,0004$ (с поправкой Бонферрони).

ной азиатской популяцией, у японцев частота аллеля *G* значимо меньше ($p < 0,0004$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллеля *G* в популяции бурят и других мировых популяциях выявил статистически значимые различия с одной азиатской популяцией, у тамиллов (Индия) частота

аллеля *G* значимо больше ($p < 0,0004$). Также выявлены значимые различия с некоторыми популяциями Европы: эстонцами, иберами, европейскими американцами и русскими (г. Новосибирск), во всех перечисленных популяциях частота аллеля *G* значимо больше по сравнению с популяцией бурят ($p < 0,0004$).

Таблица 4. Сравнение частоты «нулевых» генотипов генов *GSTT1*, *GSTM1* в популяциях бурят и русских, проживающих в Восточной Сибири, с аналогичными данными в популяциях Азии и ЕвропыTable 4. Comparison of the frequency of «null» genotypes of the *GSTT1* and *GSTM1* genes in the populations of Buryats and Russians living in Eastern Siberia with similar data in the populations of Asia and Europe

Популяция (Страна)	Ссылка	Ген/полиморфизм									
		"0" генотип частота (выборка N)	<i>GSTT1</i>				<i>GSTM1</i>				
			Буряты 0,305 (197)		Русские 0,224 (264)		"0" генотип частота (выборка N)	Буряты 0,487 (197)		Русские 0,447 (264)	
			z	p	z	p		z	p	z	p
Азия (13 популяций)											
Восточная Азия	[35]	0,476 (7875)	4,677	0,000	8,009	0,000	0,521 (8931)	0,873	0,383	2,309	0,021
Япония	[35]	0,496 (1518)	4,975	0,000	8,123	0,000	0,501 (2215)	0,302	0,762	1,594	0,111
Корея	[35]	0,509 (3641)	5,505	0,000	8,881	0,000	0,527 (3704)	1,022	0,307	2,450	0,014
Китай	[35]	0,443 (2355)	3,681	0,000	6,769	0,000	0,535 (2467)	1,225	0,221	2,657	0,008
Монголия	[36]	0,256 (207)	0,986	0,324	0,700	0,484	0,464 (207)	0,363	0,717	0,275	0,784
Юго-Восточная Азия	[35]	0,351 (890)	1,148	0,251	3,804	0,000	0,562 (1666)	1,927	0,054	3,421	0,000
Вьетнам	[37]	0,300 (100)	-0,005	0,996	1,369	0,171	0,420 (100)	0,971	0,332	0,345	0,730
Филиппины	[38]	0,333 (60)	0,251	0,802	1,608	0,108	0,517 (60)	0,259	0,795	0,839	0,402
Индонезия	[39]	0,414 (162)	2,038	0,042	4,060	0,000	0,556 (162)	1,196	0,232	2,085	0,037
Сингапур	[40]	0,383 (167)	1,454	0,146	3,451	0,000	0,653 (167)	3,076	0,002	4,074	0,000
Индия	[41]	0,182 (4570)	4,241	0,000	1,630	0,103	0,296 (4720)	5,633	0,000	5,122	0,000
Афганистан	[42]	0,186 (656)	3,475	0,000	1,219	0,223	0,460 (656)	0,585	0,559	0,285	0,776
Пакистан	[43]	0,230 (111)	1,278	0,201	-0,008	0,993	0,450 (111)	0,506	0,613	-0,060	0,952
Европа (20 популяций)											
Северная Европа	[35]	0,165 (2291)	4,853	0,000	4,994	0,000	0,533 (3686)	1,187	0,235	2,640	0,008
Швеция	[44]	0,147 (626)	4,878	0,000	2,697	0,007	0,546 (747)	1,396	0,163	2,696	0,007
Финляндия	[44]	0,130 (385)	4,988	0,000	3,038	0,002	0,469 (482)	0,342	0,733	0,500	0,617
Дания	[44]	0,129 (358)	4,930	0,000	3,014	0,003	0,536 (537)	1,094	0,274	2,293	0,022
Великобритания	[44]	0,205 (922)	2,968	0,003	0,583	0,560	0,578 (1122)	2,298	0,022	3,783	0,000
Западная Европа	[35]	0,183 (5562)	4,221	0,000	1,596	0,111	0,515 (6486)	0,702	0,482	2,104	0,035
Нидерланды	[44]	0,229 (419)	1,924	0,054	0,056	0,954	0,504 (419)	0,307	0,759	1,373	0,170
Германия	[45]	0,173 (3054)	4,568	0,000	1,990	0,046	0,516 (3054)	0,716	0,474	2,087	0,037
Франция	[44]	0,168 (512)	3,936	0,000	1,798	0,072	0,534 (1184)	1,146	0,252	2,490	0,013
Южная Европа	[35]	0,195 (2660)	3,615	0,000	1,048	0,295	0,509 (3770)	0,529	0,597	1,884	0,060
Италия	[44]	0,163 (553)	4,172	0,000	2,013	0,044	0,494 (810)	0,097	0,923	1,256	0,209
Испания	[46]	0,221 (1121)	2,479	0,013	0,023	0,981	0,504 (1132)	0,363	0,716	1,600	0,110
Словения	[44]	0,255 (102)	0,771	0,441	0,491	0,623	0,520 (102)	0,419	0,675	1,138	0,255
Греция	[47]	0,099 (171)	4,717	0,000	3,223	0,001	0,520 (171)	0,527	0,596	1,391	0,164
Восточная Европа	[35]	0,188 (1169)	3,669	0,000	1,857	0,063	0,511 (1184)	0,547	0,584	1,813	0,070
Чешская Республика	[48]	0,224 (67)	1,113	0,266	-0,164	0,870	0,567 (67)	0,990	0,322	1,620	0,105
Болгария	[49]	0,161 (112)	2,664	0,008	1,244	0,214	0,518 (112)	0,406	0,685	1,149	0,251
Польша	[50]	0,193 (321)	2,809	0,005	0,818	0,413	0,511 (321)	0,440	0,660	1,458	0,145
Словакия	[51]	0,180 (322)	3,189	0,001	1,221	0,222	0,512 (332)	0,466	0,641	1,495	0,135
Россия	[52]	0,193 (352)	2,872	0,004	0,840	0,401	0,497 (352)	0,136	0,892	1,148	0,251

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия, $p < 0,0006$ (с поправкой Бонферрони).

Таблица 5. Сравнение частот «нулевых» генотипов генов *GSTT1*, *GSTM1* в популяциях бурят и русских, проживающих в Восточной Сибири, с аналогичными данными в популяциях Африки и Южной Америки

Table 5. Comparison of the frequencies of «null» genotypes of the *GSTT1* and *GSTM1* genes in the populations of Buryats and Russians living in Eastern Siberia with similar data in the populations of Africa and South America

Популяция (Страна)	Ссылка	Ген/полиморфизм									
		"0" генотип частота (выборка N)	<i>GSTT1</i>				<i>GSTM1</i>				
			Буряты 0,305 (197)		Русские 0,224 (264)		Буряты 0,487 (197)		Русские 0,447 (264)		
z	p	z	p	z	p	z	p				
Африка (6 популяций)											
Северная Африка (Египет)	[53]	0,295 (400)	0,156	0,876	1,935	0,053	0,555 (400)	1,479	0,139	2,645	0,008
Западная Африка (Нигерия)	[54]	0,370 (600)	1,570	0,117	4,141	0,000	0,300 (600)	4,700	0,000	4,110	0,000
Центральная Африка (Камерун)	[55]	0,468 (252)	3,407	0,000	5,743	0,000	0,278 (252)	4,454	0,000	3,896	0,000
Восточная Африка (Эфиопия)	[55]	0,373 (306)	1,469	0,142	3,765	0,000	0,435 (306)	0,391	0,696	0,203	0,839
Восточная Африка (Сомали)	[56]	0,440 (200)	2,677	0,007	3,995	0,000	0,400 (200)	1,644	0,100	0,919	0,358
Восточная Африка (Зимбабве)	[57]	0,260 (300)	0,993	0,321	0,896	0,370	0,240 (300)	5,598	0,000	5,101	0,000
Южная Америка (1 популяция)											
Южная Америка (Бразилия)	[58]	0,267 (1588)	1,047	0,295	1,396	0,162	0,397 (1588)	2,348	0,019	1,465	0,143

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия, $p < 0,0006$ (с поправкой Бонферрони).

Кроме этого, как для популяции русских, так и для популяции бурят показаны значимые различия частоты встречаемости аллеля *G* большинством популяций Африки, Северной и Южной Америки.

Второй изученный нами полиморфный вариант гена *GSTP1* – "*Ala114Val* (rs1138272). Частота минорного аллеля *T* в среднем в мире составляет 3% [33]. В мировых популяциях частота аллеля *T* меняется от наибольших значений 7% в Европе и Южной Азии, до 3% в Америке, и снижается до наименьших значений в Африке и Восточной Азии – менее 1% и 0% соответственно [33].

В нашем исследовании частота аллеля *T* в популяциях русских и бурят составляет 10,2 и 4,6% соответственно. Полученные в настоящем исследовании данные по частоте аллеля *T* в популяции русских согласуются с данными, показанными в популяции русских из Башкортостана, где частота аллеля *T* составила 10,6% [32]. При сравнении частоты встречаемости аллеля *T* в популяции русских и бурят с аналогичными данными в других мировых популяциях показано, что она сопоставима с большинством европейских и азиатских популяций. Интерес представляют данные о том, что в трех азиатских популяциях – у японцев, дайцев и ханьцев, носительство *T* аллеля не на-

блюдается. Сравнительный анализ частоты встречаемости аллеля *T* в популяции бурят и других мировых популяциях выявил статистически значимые различия только с одной азиатской и одной европейской популяциями: у хантов частота аллеля *T* значимо ниже ($p < 0,0006$), а у эстонцев значимо выше ($p < 0,0006$) по сравнению с популяцией бурят.

Помимо этого, для популяции русских показаны значимые различия частоты встречаемости аллеля *T* с популяциями Африки: афро-карибами, лухья и менде, в которых частота этого аллеля значимо меньше ($p < 0,0006$). Также показаны различия с одной популяцией из Америки, у перуанцев частота встречаемости аллеля *T* также значимо меньше ($p < 0,0006$).

Данные по частоте более редких аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val* и *Ala114Val*, показанные в настоящем исследовании для популяции бурят, согласуются с аналогичными данными, показанными в нашем более раннем исследовании, проведенном на популяционной выборке подростков бурят. Нами было показано, что частота аллеля *G* (полиморфизм *Ile105Val*) у подростков бурят составляет 19,1%, частота аллеля *T* (полиморфизм *Ala114Val*) – 2,7% [34]. Сравнение частоты аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val* и *Ala114Val* у подростков и взрослого населения в по-

пуляции бурят не выявило статистически значимых различий как для полиморфизма *Ile105Val* ($z=0,212$; $p=0,832$), так и для полиморфизма *Ala114Val* ($z=0,611$; $p=0,541$).

Данные о частоте делеционных генотипов *GSTT1*, "*GSTM1*" в изученных популяциях русских и бурят в сравнении с аналогичными данными в других мировых популяциях представлены в табл. 4, 5. Частота «нулевого» генотипа *GSTT1* в мировых популяциях меняется от наименьших значений в европейских популяциях, к средним значениям в популяциях Африки и Америки, до наибольших значений в Азии. Среди европейских популяций наименьшая частота «нулевого» генотипа *GSTT1* наблюдается в Греции – 10%, а наибольшая обнаружена в Нидерландах и Словении – 23 и 25% соответственно. Среди азиатских популяций наименьшая частота «нулевого» генотипа *GSTT1* наблюдается в Индии и Афганистане – 18%, а наибольшая в Японии и Корее – 50%.

Согласно данным нашего исследования в изученных популяциях русских и бурят частота «нулевого» генотипа *GSTT1* составляет 22,4 и 30,5% соответственно, что согласуется с данными, представленными ранее в популяциях жителей Восточной Сибири, где частота «нулевого» генотипа *GSTT1* в популяции русских составила 18,0, а в популяции бурят – 31,7% [59]. По частоте делеционного генотипа *GSTT1* изученная популяция русских сопоставима с другими европейскими популяциями, за исключением популяции из Северной Европы, где частота «нулевого» генотипа *GSTT1* составляет 16,5%, что статистически значимо меньше, по сравнению с популяцией русских ($p<0,0006$). Кроме этого, изученная популяция русских по частоте делеционного генотипа *GSTT1* значимо отличается от большинства азиатских и африканских популяций ($p<0,0006$).

Изученная популяция бурят по частоте «нулевого» генотипа "*GSTT1*" также значимо отличается от большинства азиатских популяций. В популяциях Восточной Азии, Японии, Кореи и Китая частота делеционного генотипа *GSTT1* статистически значимо больше ($p<0,0006$), а в популяциях Индии и Афганистана значимо меньше ($p<0,0006$) по сравнению с аналогичными данными в популяции бурят. Популяционная выборка бурят также значимо отличается по частоте «нулевого» генотипа *GSTT1* от большинства европейских популяций, в которых частота делеционного генотипа *GSTT1* значимо меньше ($p<0,0006$).

Частота «нулевого» генотипа *GSTM1* в популяциях мира достаточно высокая, в среднем около 50%.

Наименьшие значения частоты делеционного генотипа *GSTM1* наблюдаются в Зимбабве – 24%, а наибольшие в Сингапуре – 65%. По данным нашего исследования в изученных популяциях русских и бурят частота «нулевого» генотипа *GSTM1* составляет 44,7 и 48,7% соответственно. Полученные нами данные сопоставимы с аналогичными данными, показанными другими авторами в популяциях жителей Восточной Сибири, где частота «нулевого» генотипа *GSTM1* в популяции русских составила 42,6, а в популяции бурят 51,4% [59]. Сравнительный анализ частоты «нулевого» генотипа *GSTM1* в изученных популяциях русских и бурят с другими европейскими и азиатскими популяциями показал, что популяция бурят значимо отличается только от одной азиатской популяции, в Индии частота «нулевого» генотипа *GSTM1* статистически значимо меньше ($p<0,0006$). Популяция русских по частоте делеционного генотипа *GSTM1* значимо отличается от одной европейской популяции, в Великобритании частота «нулевого» генотипа значимо больше ($p<0,0006$). Кроме этого частота «нулевого» генотипа *GSTM1*, показанная в популяции русских, значимо отличается от нескольких азиатских популяций, в Юго-Восточной Азии и Сингапуре частота делеционного генотипа *GSTM1* статистически значимо больше, а в Индии значимо меньше ($p<0,0006$). Кроме этого, популяции русских и бурят по частоте «нулевого» генотипа *GSTM1* статистически значимо отличаются от некоторых африканских популяций. В Нигерии, Камеруне и Зимбабве частота делеционного генотипа *GSTM1* составляет 30, 28 и 24% соответственно, что статистически значимо меньше, чем в изученных популяциях ($p<0,0006$).

Данные по частоте «нулевых генотипов» *GSTT1*, "*GSTM1*" для популяции русских и бурят, представленные в настоящем исследовании, согласуются с нашими данными, представленными ранее для популяционных выборок подростков – русских и бурят [60]. В исследовании было показано, что частота делеционного генотипа *GSTT1* у подростков в популяциях бурят и русских составила 22,2 и 18,8% соответственно. Частота делеционного генотипа *GSTM1* у подростков в популяциях бурят и русских составила 60,9 и 48,1% соответственно. Сравнение частоты нулевых генотипов *GSTs* "генов" в популяции бурят не выявило статистически значимых различий между подростками и взрослым населением, как для гена *GSTT1* ($z=1,035$; $p=0,301$), так и для гена *GSTM1* ($z=-0,074$; $p=0,941$). В популяции русских между подростками и взрослым населением также не выявлено статистически значимых различий

частоты делеционного генотипа гена *GSTT1* ($z=0,458$; $p=0,647$), в то время как для гена *GSTM1* показаны значимые различия ($z=2,188$; $p=0,029$).

Таким образом, многочисленные популяционные исследования демонстрируют значительные этнические различия в частотном распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов *GSTs* генов, которые играют значительную роль в инактивации многих лекарств и ксенобиотиков. Обнаруженные в настоящем исследовании межпопуляционные отличия в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена "*GSTP1*" позволяют предположить наличие генетически обусловленных различий изученных популяций в метаболизме лекарственных препаратов. Показанные в данном исследовании различия в частотных характеристиках полиморфных вариантов *GSTs* генов в популяциях русских и бурят могут быть основой для будущих клинических исследований, касающихся метаболизма лекарств - субстратов *GSTs*.

Заключение

В настоящем исследовании мы представили частотные характеристики генов системы детоксикации ксенобиотиков в популяциях русских и бурят, проживающих в Восточной Сибири. Показано, что сравниваемые популяционные выборки не различаются по частоте делеционных генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1*. В то же время в сравниваемых группах наблюдаются значимые различия в частотном распределении генотипов полиморфных вариантов *Ile105Val*, *Ala114Val* гена "*GSTP1*". Частотные характеристики *GSTs* генов в изученных популяциях русских и бурят согласуются с аналогичными данными в большинстве других европейских и азиатских популяций.

Литература

- Cunha V., Rodrigues P., Santos M.M., et al. Danio rerio embryos on Prozac - Effects on the detoxification mechanism and embryo development. *Aquat Toxicol.* 2016;178:182-189. doi:10.1016/j.aquatox.2016.08.003
- Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: Основные представления, методы исследования, значение для практической медицины (2-е издание, исправленное). Иркутск: Изд-во ИГУ, 2014. 47 с.
- Черняк Ю.И., Грассман Дж.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. Новосибирск: Наука, 2007. 134 с.
- Whalen R., Boyer T.D. Human glutathione S-transferases. *Semin Liver Dis.* 1998;18(4):345-358. doi:10.1055/s-2007-1007169
- Sheweita S.A., Tilmisany A.K. Cancer and phase II drug-metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab.* 2003;4(1):45-58. doi:10.2174/1389200033336919
- Glesse N., Rohr P., Monticelo O.A., et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and cytochrome P450 enzymes as susceptibility factors to systemic lupus erythematosus in southern Brazilian patients. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):6167-6179. doi:10.1007/s11033-014-3496-8
- Finotti A.C., Costa E., Silva R.C. et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism in men with idiopathic infertility. *Genet Mol Res.* 2009;8(3):1093-1098. Published 2009 Sep 8. doi:10.4238/vol8-3gmr642
- Prysyazhnyuk V., Sydorchuk L., Sydorchuk R., et al. Glutathione-S-transferases genes-promising predictors of hepatic dysfunction. *World J Hepatol.* 2021;13(6):620-633. doi:10.4254/wjh.v13.i6.620
- Tin A., Scharpf R., Estrella M.M., et al. The Loss of GSTM1 Associates with Kidney Failure and Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3345-3352. doi:10.1681/ASN.2017030228
- Fontana X., Peyrotte I., Valente E., et al. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1): gène de susceptibilité du cancer du sein [Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1): susceptibility gene of breast cancer]. *Bull Cancer.* 1997;84(1):35-40.
- Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K., et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1239-1248.
- Cunha V., Rodrigues P., Santos M.M., et al. Danio rerio embryos on Prozac - Effects on the detoxification mechanism and embryo development. *Aquat Toxicol.* 2016;178:182-189. doi:10.1016/j.aquatox.2016.08.003
- Diedrich A., Bock H.C., König F., et al. Expression of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in human brain tumours. *Histol Histopathol.* 2006;21(11):1199-1207. doi:10.14670/HH-21.1199
- Naito M., Goto Y., Ishida Y., et al. Alternative genotyping method of GSTT1 null/present polymorphism. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):873-877. doi:10.1586/14737159.6.6.873
- Ryberg D., Skaug V., Hewer A., et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis.* 1997;18(7):1285-1289. doi:10.1093/carcin/18.7.1285
- Glesse N., Rohr P., Monticelo O.A., et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and cytochrome P450 enzymes as susceptibility factors to systemic lupus erythematosus in southern Brazilian patients. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):6167-6179. doi:10.1007/s11033-014-3496-8
- Dourado D.F., Fernandes P.A., Ramos M.J. Mammalian cytosolic glutathione transferases. *Curr Protein Pept Sci.* 2008;9(4):325-337. doi:10.2174/138920308785132677
- Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., и др. Ассоциация полиморфизма генов GSTT1, GSTM1 с бесплодием у мужчин. *Урология.* 2017;6:38-42. doi:10.18565/urology.2017.6.38-42
- Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена GSTP1 с бесплодием у мужчин. *Урология.* 2019;2:50-54. doi:10.18565/urology.2019.2.50-54
- Семенова Н.В., Мадаева И.М., Байрова Т.А., Колесникова Л.И. Делеционный полиморфизм GSTT1 и гиперактивация процессов липопероксидации при инсомнии климактерического периода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(3):93-97. doi:10.17116/jnevro202112103193
- Kassogue Y., Diakite B., Kassogue O., et al. Genetic polymorphism of drug metabolism enzymes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) in the healthy Malian population. *Mol Biol Rep.* 2020;47(1):393-400. doi:10.1007/s11033-019-05143-5

22. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:67584718-67585718;v=rs1695;vdb=variation;vf=164390261#population_freq_AMR
23. Triska P., Chekanov N., Stepanov V., et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. *BMC Genet.* 2017;18(Suppl 1):110. Published 2017 Dec 28. doi:10.1186/s12863-017-0578-3
24. Li J.Z., Absher D.M., Tang H., et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science.* 2008;319(5866):1100-1104. doi:10.1126/science.1153717
25. Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J., et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature.* 2015;526(7571):75-81. doi:10.1038/nature15394
26. Akbari M.R., Malekzadeh R., Shakeri R., et al. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer Res.* 2009;69(20):7994-8000. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1149
27. Malik M.A., Upadhyay R., Mittal R.D., et al. Association of xenobiotic metabolizing enzymes genetic polymorphisms with esophageal cancer in Kashmir Valley and influence of environmental factors. *Nutr Cancer.* 2010;62(6):734-742. doi:10.1080/01635581003605904
28. Soya S.S., Padmaja N., Adithan C. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTP1 in a South Indian population--comparison with North Indians, Caucasians and Chinese [published correction appears in *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006 Jul-Sep;7(3):502]. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005; 6(3): 315-319.
29. Nelis M., Esko T., Mägi R., et al. Genetic structure of Europeans: a view from the North-East [published correction appears in *PLoS One.* 2010; 5(3). doi: 10.1371/annotation/2849e182-aef5-4e2b-a5ac-0b74b30e5f48]. *PLoS One.* 2009;4(5):e5472. doi:10.1371/journal.pone.0005472
30. Yen-Revollo J.L., Van Booven D.J., Peters E.J., et al. Influence of ethnicity on pharmacogenetic variation in the Ghanaian population. *Pharmacogenomics J.* 2009;9(6):373-379. doi:10.1038/tpj.2009.28
31. Canto P., Canto-Cetina T., Juárez-Velázquez R., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and glutathione S-transferase P1 A313G are associated with a reduced risk of preeclampsia in Maya-Mestizo women. *Hypertens Res.* 2008;31(5):1015-1019. doi:10.1291/hypres.31.1015
32. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., и др. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований 2019;5(2):22-33 doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3
33. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:67585608-67586608;v=rs1138272;vdb=variation;vf=165303683
34. Беляева Е.В., Ершова О.А. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(5):165-169. <https://doi.org/10.12737/23418>
35. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):9-54. doi:10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111
36. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K., et al. Genotype and allele frequencies of TPMT, NAT2, GST, SULT1A1 and MDR-1 in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):560-569. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01786.x
37. Agusa T., Iwata H., Fujihara J., et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase (GST) superfamily and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;242(3):352-362. doi:10.1016/j.taap.2009.11.007
38. Rimando M.G., Chua M.N., Yuson Ed, et al. Prevalence of GSTT1, GSTM1 and NQO1 (609C>T) in Filipino children with ALL (acute lymphoblastic leukaemia). *Biosci Rep.* 2008;28(3):117-124. doi:10.1042/BSR20070010
39. Amtha R., Ching C.S., Zain R., et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 polymorphisms and risk of oral cancer: a case-control study in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(1):21-26.
40. Lee E.J., Wong J.Y., Yeoh P.N., Gong N.H. Glutathione S transferase-theta (GSTT1) genetic polymorphism among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Pharmacogenetics.* 1995;5(5):332-334. doi:10.1097/00008571-199510000-00010
41. Ghosh T., Gupta S., Bajpai P., et al. Association of CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 gene polymorphism with risk of oral submucous fibrosis in a section of North Indian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(10):9383-9389. doi:10.1007/s11033-012-1802-x
42. Saify K., Saadat I., Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) in selected populations of Afghanistan. *Mol Biol Rep.* 2012;39(8):7855-7859. doi:10.1007/s11033-012-1628-6
43. Shaikh R.S., Amir M., Masood A.I., et al. Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 null allele in Pakistani population and risk of disease incidence. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010;30(1):76-79. doi:10.1016/j.etap.2010.04.002
44. Bu H., Rosdahl I., Holmdahl-Källén K., et al. Significance of glutathione S-transferases M1, T1 and P1 polymorphisms in Swedish melanoma patients. *Oncol Rep.* 2007;17(4):859-864. doi:10.3892/or.17.4.859
45. 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;10(23):3389-3393. doi:10.3748/wjg.v10.i23.3389
46. García-Closas M., Malats N., Silverman D., et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649-659. doi:10.1016/S0140-6736(05)67137-1
47. Dialyna I.A., Miyakis S., Georgatou N., Spandidos D.A. Genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer risk. *Oncol Rep.* 2003;10(6):1829-1835.
48. Binková B., Smerhovský Z., Strejc P., et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002;501(1-2):115-128. doi:10.1016/s0027-5107(02)00019-2
49. Toncheva D.I., Von Ahsen N., Atanasova S.Y., et al. Identification of NQO1 and GSTs genotype frequencies in Bulgarian patients with Balkan endemic nephropathy. *J Nephrol.* 2004;17(3):384-389.
50. Gajecka M., Rydzanicz M., Jaskula-Sztul R., et al. CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT2, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms or their combinations are associated with the increased risk of the laryngeal squamous cell carcinoma. *Mutat Res.* 2005;574(1-2):112-123. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.01.027
51. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K., et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1239-1248.
52. Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I., et al. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14(3):329-342. doi:10.1089/gtmb.2009.0158

53. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K., et al. Genotype and allele frequencies of TPMT, NAT2, GST, SULT1A1 and MDR-1 in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):560-569. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01786.x
54. Ebeshi B.U., Bolaji O.O., Masimirembwa C.M. Glutathione-S-transferase (M1 and T1) polymorphisms in Nigerian populations. *J Med Genet Genomics.* 2011;3(4):56-60.
55. Piacentini S., Polimanti R., Porreca F., Martínez-Labarga C., et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1225-1230. doi:10.1007/s11033-010-0221-0
56. Buchard A., Sanchez J.J., Dalhoff K., Morling N. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants: simultaneously detecting GSTM1 and GSTT1 gene copy number and the allelic status of the GSTP1 Ile105Val genetic variant. *J Mol Diagn.* 2007;9(5):612-617. doi:10.2353/jmoldx.2007.070030
57. Dandara C., Sayi J., Masimirembwa C.M., et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1 (Cyp1A1) and glutathione transferases (M1, T1 and P1) among Africans. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(9):952-957. doi:10.1515/CCLM.2002.167
58. Kasthurinaidu S.P., Ramasamy T., Ayyavoo J., et al. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach. *PLoS One.* 2015;10(4):e0118660. Published 2015 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0118660
59. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири. *Медицинская генетика* 2019;18(2):24-34 doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.24-34
60. Беляева Е.В., Первушина О.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей разных этнических групп. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 3(1): 9-11.
8. Prysyazhnyuk V., Sydorhuk L., Sydorhuk R., et al. Glutathione-S-transferases genes-promising predictors of hepatic dysfunction. *World J Hepatol.* 2021;13(6):620-633. doi:10.4254/wjh.v13.i6.620
9. Tin A., Scharpf R., Estrella M.M., et al. The Loss of GSTM1 Associates with Kidney Failure and Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3345-3352. doi:10.1681/ASN.2017030228
10. Fontana X., Peyrotte I., Valente E., et al. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1): gène de susceptibilité du cancer du sein [Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1): susceptibility gene of breast cancer]. *Bull Cancer.* 1997;84(1):35-40.
11. Garte S., Gaspari L., Alexandria A.K., et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1239-1248.
12. Cunha V, Rodrigues P, Santos MM, et al. Danio rerio embryos on Prozac - Effects on the detoxification mechanism and embryo development. *Aquat Toxicol.* 2016;178:182-189. doi:10.1016/j.aquatox.2016.08.003
13. Diedrich A., Bock H.C., König F., et al. Expression of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in human brain tumours. *Histol Histopathol.* 2006;21(11):1199-1207. doi:10.14670/HH-21.1199
14. Naito M., Goto Y., Ishida Y., et al. Alternative genotyping method of GSTT1 null/present polymorphism. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):873-877. doi:10.1586/14737159.6.6.873
15. Ryberg D., Skaug V., Høwer A., et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis.* 1997;18(7):1285-1289. doi:10.1093/carcin/18.7.1285
16. Glesse N., Rohr P., Monticelo O.A., et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and cytochrome P450 enzymes as susceptibility factors to systemic lupus erythematosus in southern Brazilian patients. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):6167-6179. doi:10.1007/s11033-014-3496-8
17. Dourado D.F., Fernandes P.A., Ramos M.J. Mammalian cytosolic glutathione transferases. *Curr Opin Pept Sci.* 2008;9(4):325-337. doi:10.2174/138920308785132677
18. Kurashova N.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., et al. Assotsiatsiya polimorfizma genov GSTT1, GSTM1 s besplodiyem u muzhchin [Association of polymorphism of GSTT1 and GSTM1 genes with infertility in men]. *Urologiya [Urologiia].* 2017;6:38-42. doi:10.18565/urology.2017.6.38-42 (In Russ.)
19. Kurashova N.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., et al. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov gena GSTP1 s besplodiyem u muzhchin [The association of GSTP1 polymorphisms with male idiopathic infertility]. *Urologiya [Urologiia].* 2019;2:50-54. doi:10.18565/urology.2019.2.50-54 (In Russ.)
20. Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. Deletsiionnyy polimorfizm GSTT1 i giperaktivatsiya protsessov lipoperoksidatsii pri insomnii klimaktericheskogo perioda [Deletion polymorphism of GSTT1 gene and lipid peroxidation hyperactivation in menopausal insomnia]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry].* 2021;121(3):93-97. doi:10.17116/jnevro202112103193 (In Russ.)
21. Kassogue Y., Diakite B., Kassogue O., et al. Genetic polymorphism of drug metabolism enzymes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) in the healthy Malian population. *Mol Biol Rep.* 2020;47(1):393-400. doi:10.1007/s11033-019-05143-5
22. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:67584718-67585718;v=rs1695;vdb=variation;vf=164390261#population_freq_AMR

References

1. Cunha V, Rodrigues P, Santos M.M., et al. Danio rerio embryos on Prozac - Effects on the detoxification mechanism and embryo development. *Aquat Toxicol.* 2016;178:182-189. doi:10.1016/j.aquatox.2016.08.003
2. Chernyak Yu.I., Kolesnikov S.I., Chernyak E.V. Tsitokhrom P450: Osnovnyye predstavleniya, metody issledovaniya, znachenie dlya prakticheskoy meditsiny (2-ye izdaniye, ispravlennoye) [Cytochrome P450: Basic concepts, research methods, implications for practical medicine (2nd edition, revised)]. Irkutsk: Izd-vo IGU [Irkutsk: IGU Publishing House], 2014. 47 p. (In Russ.)
3. Chernyak Yu.I., Grassman J.A., Kolesnikov S.I. Vliyaniye stoykikh organicheskikh zagryazniteley na biotransformatsiyu ksenobiotikov [Influence of persistent organic pollutants on biotransformation of xenobiotics]. Novosibirsk: Nauka, 2007. 134 p. (In Russ.)
4. Whalen R., Boyer T.D. Human glutathione S-transferases. *Semin Liver Dis.* 1998;18(4):345-358. doi:10.1055/s-2007-1007169
5. Sheweita S.A., Tilmisany A.K. Cancer and phase II drug-metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab.* 2003;4(1):45-58. doi:10.2174/1389200033336919
6. Glesse N., Rohr P., Monticelo O.A., et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and cytochrome P450 enzymes as susceptibility factors to systemic lupus erythematosus in southern Brazilian patients. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):6167-6179. doi:10.1007/s11033-014-3496-8
7. Finotti A.C., Costa E., Silva R.C. et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism in men with idiopathic infertility. *Genet*

23. Triska P., Chekanov N., Stepanov V., et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. *BMC Genet.* 2017;18(Suppl 1):110. Published 2017 Dec 28. doi:10.1186/s12863-017-0578-3
24. Li J.Z., Absher D.M., Tang H., et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science.* 2008;319(5866):1100-1104. doi:10.1126/science.1153717
25. Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J., et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature.* 2015;526(7571):75-81. doi:10.1038/nature15394
26. Akbari M.R., Malekzadeh R., Shakeri R., et al. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer Res.* 2009;69(20):7994-8000. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1149
27. Malik M.A., Upadhyay R., Mittal R.D., et al. Association of xenobiotic metabolizing enzymes genetic polymorphisms with esophageal cancer in Kashmir Valley and influence of environmental factors. *Nutr Cancer.* 2010;62(6):734-742. doi:10.1080/01635581003605904
28. Soya S.S., Padmaja N., Adithan C. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTP1 in a South Indian population--comparison with North Indians, Caucasians and Chinese [published correction appears in *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006 Jul-Sep;7(3):502]. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005; 6(3): 315-319.
29. Nelis M., Esko T., Mägi R., et al. Genetic structure of Europeans: a view from the North-East [published correction appears in *PLoS One.* 2010; 5(3). doi: 10.1371/annotation/2849e182-aef5-4e2b-a5ac-0b74b30e5f48]. *PLoS One.* 2009;4(5):e5472. doi:10.1371/journal.pone.0005472
30. Yen-Revollo J.L., Van Booven D.J., Peters E.J., et al. Influence of ethnicity on pharmacogenetic variation in the Ghanaian population. *Pharmacogenomics J.* 2009;9(6):373-379. doi:10.1038/tpj.2009.28
31. Canto P., Canto-Cetina T., Juárez-Velázquez R., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and glutathione S-transferase P1 A313G are associated with a reduced risk of preeclampsia in Maya-Mestizo women. *Hypertens Res.* 2008;31(5):1015-1019. doi:10.1291/hypres.31.1015
32. Kochetova O.V., Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., et al. Analiz polimorfnykh lokusov genov fermentov antioksidantnoy zashchity v etnicheskikh gruppakh respubliki Bashkortostan [Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan]. *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy [Research Results in Biomedicine].* 2019;5(2):22-33. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3
33. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:67585608-67586608;v=rs1138272;vdb=variation;vf=165303683
34. Belyaeva E.V., Yershova O.A. Polimorfizm gena glutation-s-transferazy klassa pi u podrostkov iz etnicheskoy gruppy buryat, prozhivayushchikh v Irkutskoy oblasti [Polymorphism of gene glutathione-s-transferase pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(5):165-169. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/23418>
35. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):9-54. doi:10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111
36. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K., et al. Genotype and allele frequencies of TPMT, NAT2, GST, SULT1A1 and MDR-1 in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):560-569. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01786.x
37. Agusa T., Iwata H., Fujihara J., et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase (GST) superfamily and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;242(3):352-362. doi:10.1016/j.taap.2009.11.007
38. Rimando M.G., Chua M.N., Yuson Ed, et al. Prevalence of GSTT1, GSTM1 and NQO1 (609C>T) in Filipino children with ALL (acute lymphoblastic leukaemia). *Biosci Rep.* 2008;28(3):117-124. doi:10.1042/BSR20070010
39. Amtha R., Ching C.S., Zain R., et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 polymorphisms and risk of oral cancer: a case-control study in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(1):21-26.
40. Lee E.J., Wong J.Y., Yeoh P.N., Gong N.H. Glutathione S transferase-theta (GSTT1) genetic polymorphism among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Pharmacogenetics.* 1995;5(5):332-334. doi:10.1097/00008571-199510000-00010
41. Ghosh T., Gupta S., Bajpai P., et al. Association of CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 gene polymorphism with risk of oral submucous fibrosis in a section of North Indian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(10):9383-9389. doi:10.1007/s11033-012-1802-x
42. Saify K., Saadat I., Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) in selected populations of Afghanistan. *Mol Biol Rep.* 2012;39(8):7855-7859. doi:10.1007/s11033-012-1628-6
43. Shaikh R.S., Amir M., Masood A.I., et al. Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 null allele in Pakistani population and risk of disease incidence. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010;30(1):76-79. doi:10.1016/j.etap.2010.04.002
44. Bu H., Rosdahl I., Holmdahl-Källén K., et al. Significance of glutathione S-transferases M1, T1 and P1 polymorphisms in Swedish melanoma patients. *Oncol Rep.* 2007;17(4):859-864. doi:10.3892/or.17.4.859
45. 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;10(23):3389-3393. doi:10.3748/wjg.v10.i23.3389
46. García-Closas M., Malats N., Silverman D., et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649-659. doi:10.1016/S0140-6736(05)67137-1
47. Dialyna I.A., Miyakis S., Georgatou N., Spandidos D.A. Genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes and lung cancer risk. *Oncol Rep.* 2003;10(6):1829-1835.
48. Binková B., Smerhový Z., Strejč P., et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002;501(1-2):115-128. doi:10.1016/s0027-5107(02)00019-2
49. Toncheva D.I., Von Ahsen N., Atanasova S.Y., et al. Identification of NQO1 and GSTs genotype frequencies in Bulgarian patients with Balkan endemic nephropathy. *J Nephrol.* 2004;17(3):384-389.
50. Gajecka M., Rydzanicz M., Jaskula-Sztul R., et al. CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT2, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms or their combinations are associated with the increased risk of the laryngeal squamous cell carcinoma. *Mutat Res.* 2005;574(1-2):112-123. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.01.027
51. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K., et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1239-1248.
52. Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I., et al. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1,

- MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(3):329-342. doi:10.1089/gtmb.2009.0158
53. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K., et al. Genotype and allele frequencies of TPMT, NAT2, GST, SULT1A1 and MDR-1 in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):560-569. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01786.x
54. Ebeshi B.U., Bolaji O.O., Masimirembwa C.M. Glutathione-S-transferase (M1 and T1) polymorphisms in Nigerian populations. *J Med Genet Genomics*. 2011;3(4):56-60.
55. Piacentini S., Polimanti R., Porreca F., Martínez-Labarga C., et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):1225-1230. doi:10.1007/s11033-010-0221-0
56. Buchard A., Sanchez J.J., Dalhoff K., Morling N. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants: simultaneously detecting GSTM1 and GSTT1 gene copy number and the allelic status of the GSTP1 Ile105Val genetic variant. *J Mol Diagn*. 2007;9(5):612-617. doi:10.2353/jmoldx.2007.070030
57. Dandara C., Sayi J., Masimirembwa C.M., et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1 (Cyp1A1) and glutathione transferases (M1, T1 and P1) among Africans. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(9):952-957. doi:10.1515/CCLM.2002.167
58. Kasthurinaidu S.P., Ramasamy T., Ayyavoo J., et al. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach. *PLoS One*. 2015;10(4):e0118660. Published 2015 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0118660
59. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Filipenko M.L. Raspredeleniye polimorfnykh variantov genov biotransformatsii ksenobiotikov GSTM1, GSTT1 i GSTP1, v populyatsiyakh korennykh zHITELEY i russkikh Vostochnoy Sibiri [Distribution of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in populations of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2019;18(2):24-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>
60. Belyaeva E.V., Pervushina O.A. Polimorfizm genov glutation-s-transferaz u detey raznykh etnicheskikh grupp [Glutation-s-transferase genes polymorphism in the different ethnic groups of children]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3(1)):9-11. (In Russ.)