

Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири

Табаханова Л.Э.¹, Осипова Л.П.^{1,2}, Воронина Е.Н.^{2,3}, Филипенко М.Л.^{2,3}

- 1 — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, д. 10
- 2 — ФГАОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2
- 3 — ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, д. 8

Актуальность. Изучение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированных с рядом многофакторных заболеваний — важное направление современных медико-генетических исследований.

Цель и задачи — выявить этнические особенности распределения полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* среди бурят, телеутов и русских Восточной Сибири.

Материалы и методы. Изучены выборки восточных (N=139) и западных (N=284) бурят, метисов западных бурят с русскими (N=47), телеутов (N=115) и русских Восточной Сибири (N=122). Выявление генотипов *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0 проводилось методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, генотипирование *GSTP1* проводили в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Результаты. Встречаемость генотипа *GSTM1* 0/0 среди восточных и западных бурят составляет 37,7% и 57,7% соответственно (51,4% в суммарной выборке бурят), среди русских — 42,6%. Статистически значимо меньшая частота показана у телеутов — 17,4%. Частота *GSTT1* 0/0 у восточных и западных бурят равна 40,8% и 27,6% соответственно, у русских статистически значимо меньше — 18%, у телеутов — 24,8%. Для метисов показаны промежуточные значения частот *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0.

Аллель *GSTP1* 1405G встречается среди восточных и западных бурят с частотой 27,7% и 19,2% соответственно, у русских — 31,8%, телеутов — 24,8%. Различие русских с западными бурятами статистически значимо.

Частота аллеля *GSTP1* 2285T среди восточных (4,9%), западных (1,8%) бурят и телеутов (2,2%) меньше, чем среди русских (8,3%). Отличие русских от западных бурят и телеутов, является статистически значимым.

Выводы. В суммарной выборке бурят показаны повышенные частоты генотипов *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0, ассоциированных, по данным литературы, с некоторыми многофакторными заболеваниями по сравнению с телеутами и русскими. В обеих выборках бурят статистически значимо повышена частота комбинированного генотипа, приводящего к отсутствию активности ферментов. В то же время у телеутов частота индивидов с генотипической комбинацией *GSTM1* +*GSTT1* +, ответственной за нормальную ферментативную активность, статистически значимо выше.

Частоты аллелей 1405G и 2285T гена *GSTP1* среди бурят и телеутов понижены по сравнению с русскими. Метисация способствует изменению частоты аллелей.

Статистически значимые различия в частотах вариантов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* внутри бурятского этноса могут свидетельствовать о его генетической неоднородности.

Ключевые слова: буряты; телеуты; русские Восточной Сибири; метисы; ПЦР в режиме реального времени; полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков; *GSTM1* 0/0; *GSTT1* 0/0; *GSTP1* (A1405G, rs947894); *GSTP1* (C2285T, rs1138272)

Для цитирования: Табаханова 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

Автор для корреспонденции: Табаханова Людмила Эдмундовна, e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по проекту № 0324-2019-0041 «Клеточные и молекулярно-генетические механизмы контроля адаптивных и патологических процессов у человека и животных».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2019

Distribution of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* in populations of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia

Tabikhanova L. E.¹, Osipova L. P.^{1,2}, Voronina E. N.^{2,3}, Filipenko M.L.^{2,3}

¹The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, 630090, Novosibirsk, Prospekt Lavrentyeva, 10

² Novosibirsk State University, Russian Federation, 630090, Novosibirsk, Pirogova st.2

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, 630090, Novosibirsk, Prospekt Lavrentyeva, 8

Relevance. The study of the gene polymorphism of the system biotransformation of xenobiotics, which are associated with a number of multifactorial diseases, is an important area of modern medical genetic research.

The aim and tasks are to reveal ethnic features in the distribution of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* among Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia.

Materials and methods. The samples of Eastern (N=139) and Western (N=284) Buryats, métis Western Buryats with Russians (N=47), Teleuts (N=115) and Russians of East Siberia (N=122) are studied. Detection of *GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0 was carried out through multiplex real-time PCR. Genotyping of *GSTP1* was performed using TaqMan real-time PCR.

Results. The occurrence of *GSTM1* 0/0 among Eastern and Western Buryats is 37.7% and 57.7% respectively (51.4% for the total sample of Buryats), among Russians – 42.6%. Significantly lower frequency is shown in Teleuts-17.4%. The frequency of *GSTT1* 0/0 in Eastern and Western Buryats is 40.8% and 27.6% respectively. It is significantly lower in Russians - 18%, in Teleuts — 24.8%. Mestis shows intermediate frequencies of *GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0.

GSTP1 1405G is found among Eastern and Western Buryats with 27.7% and 19.2% frequency, respectively, in Russians — 31.8%, Teleuts — 24.8%. The difference of Russians with Western Buryats is statistically significant.

The frequencies of *GSTP1* 2285T among Eastern (4.9%), Western (1.8%) Buryats and Teleuts (2.2%) are lower than frequency among Russians (8.3%). The difference between Russians and Western Buryats with Teleuts is statistically significant.

Summary. There are increased frequencies of *GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0 in the total cohort of Buryats in comparison with Teleuts and Russians. According to the literature data, these genotypes are associated with multi-factorial diseases. In both samples of Buryats, there is a statistically significantly increased frequency of the combined genotype resulting in the absence of enzyme activity. At the same time, there is a statistically significantly increased frequency of individuals with a genotypic combination *GSTM1* + *GSTT1* + responsible for normal enzymatic activity in the sample of Teleuts.

There are reduced frequencies of risk-alleles *GSTP1* 1405G and 2285T among Buryats and Teleuts in comparison with Russians. Metisation changes the frequency of risk alleles.

Significant differences in the frequencies of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* within the Buryat ethnic group may indicate its genetic heterogeneity.

Key words: Buryats; Teleuts; Russians of Eastern Siberia; Métis; real-time PCR; polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation; *GSTM1* 0/0; *GSTT1* 0/0; *GSTP1* A1405G (rs947894); *GSTP1* C2285T (rs1138272)

For citation: Tabikhanova L. E., Osipova L. P., Voronina E. N., Filipenko M.L. Distribution of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* in populations of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia. *Medical genetics* 2019; 18(2): 24-34 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.24-34

Corresponding author. Tabikhanova Ludmila Edmundovna, tabikhan@bionet.nsc.ru

Funding. The work was carried out within the framework of the state task for the Federal Reserch Center Institute of Cytology and Genetics, The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences about the project № 0324-2019-0041 "Cellular and molecular genetic mechanisms of control of adaptive and pathological processes in humans and animals".

Conflict of interest. The uthors declare no conflict of interest.

Accepted: 22.01.2019

Введение

Человеческий организм постоянно контактирует с чужеродными ему химическими соединениями, ксенобиотиками. Система биотрансформации ксенобиотиков обезвреживает широкий спектр экзогенных веществ — канцерогенов и токсинов окружающей среды, лекарственных препаратов, а также защищает организм от активных эндогенных

метаболитов, поддерживает окислительно-восстановительный баланс в клетках, тканях и органах. Метаболизм ксенобиотиков — сложный многоуровневый процесс, включающий три фазы: активацию (I), детоксикацию (II) и выведение (III). Глутатион-S-трансферазы (GSTs) представляют собой ферменты II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, они катализируют реакцию конъюгации окисленно-го глутатиона через сульфгидрильную группу с элек-

трофильными центрами разнообразных субстратов эндогенного и экзогенного происхождения, что повышает их растворимость в воде и облегчает выведение из клетки. Генам GSTs присущ полиморфизм, который ответственен за синтез продуктов с различной ферментативной активностью. [1, 2]. Представляет интерес делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1, который затрагивает структурную часть, и приводит к полному отсутствию у гомозигот по делециям *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0* соответствующих ферментов [1, 3]. Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу P1, имеет полиморфные варианты, обусловленные транзигциями *A1405G* (*rs947894*) и *C2285T* (*rs1138272*). Первая приводит к замене изолейцина на валин в положении 105 (Ile105Val) полипептидной цепи, результатом второй является замена аланина на валин в положении 114 (Ala114Val). Ферменты, кодируемые вариантами *GSTP1 1405G* и *GSTP1 2285T*, функционально менее активны [4].

Отсутствие или ослабление ферментативной активности повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития ряда заболеваний. Существуют многочисленные исследования, показывающие связь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* с онкологическими заболеваниями, болезнями легких и верхних дыхательных путей, диабетом 2 типа [5–10]. Частота аллелей и генотипов генов семейства GSTs изучена во многих мировых и российских популяциях [3–7, 11–17]. Однако до сих пор не полностью охвачены исследованиями популяции Сибири, открытым также остается вопрос о распределении полиморфных вариантов среди потомков межэтнических браков, учитывая всё возрастающую частоту последних.

Цель и задачи

Цель исследования - выявить этнические особенности распределения частот полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTs*) в некоторых популяциях Сибири.

Задачи работы – провести сравнительный анализ частот аллелей и генотипов трех генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* у представителей трех этнических групп Южной и Восточной Сибири – бурят, телеутов, русских, у метисов западных бурят с русскими в региональном и общемировом контексте, а также двух территориальных групп бурят – западных (прибайкальских) и восточных.

Материалы и методы

Генетический материал для данного исследования собирался сотрудниками лаборатории популяционной этногенетики ИЦиГ СО РАН во время экспедиций 2003–2006 гг. Забор крови производился у добровольцев, практически здоровых на момент исследования, с использованием «Информированного согласия» и с одобрения местных органов здравоохранения и этического комитета ИЦиГ СО РАН. Перед сдачей крови каждый испытуемый заполнял специально разработанную демографическую анкету, в которой уточнял национальную принадлежность предков до 3–4 поколения. В исследовании популяций человека важное значение имеет размер и качество выборок. Они должны быть достаточными по величине и включать этнически чистых представителей изучаемых групп. На основании собранной информации были сформированы 5 выборок населения Южной и Восточной Сибири.

Буряты – один из самых многочисленных народов Восточной Сибири (более 460 тысяч человек по данным переписи 2010 г.), проживают, в основном, в республике Бурятия (около 287 тыс.), а также в Забайкальском крае (74 тыс.) и Иркутской области (78 тыс.). Нами были сформированы две территориальные выборки бурят. Лица бурятской национальности, не имеющие иноэтнических предков в родословной на 3–4 поколения, проживающие в селах Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа (АБО) Забайкальского края, вошли в группу восточных бурят (N=139). Этнические буряты, проживающие в селах Эхирит-Булагатского района Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) Иркутской области (N=284) вошли в западную выборку. Потомки первого и второго поколения от смешанных браков западных бурят с русскими составили выборку метисов (N=47). В исследование также были включены телеуты Беловского района Кемеровской области (N=115). Телеуты – коренная малочисленная народность Южной Сибири (около 2,5 тысяч человек по переписи 2010 года). Русские старожилы, несколько поколений предков которых проживали бок о бок с бурятами в селах Забайкальского края и Иркутской области, составили пятую выборку (N=122).

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови с использованием наборов «Биосилика» (Россия). Выявление делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с интеркалирующим флюоресцентным красителем SYBR GreenI [3]. Генотипирование однонуклеотидных замен в гене *GSTP1* проводили в режиме

реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [4].

Популяционные частоты аллельных вариантов гена *GSTP1* определяли на основе наблюдаемых частот генотипов. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Оценку достоверности различий в частотах генотипов *GSTM1*, *GSTT1* и аллелей *GSTP1* между исследованными выборками проводили по критерию

χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми).

Результаты

Численность и частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в изученных выборках представлены в **табл. 1**.

Частоты гомозиготных по делеции генотипов *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0* в изученных выборках, достоверность различий между ними, в сравнении с литературными данными, представлены в **табл. 2 и 3**.

Таблица 1.

Численность и частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири

Гены		Численность и частоты (%) генотипов в популяциях					
		буряты восточные	буряты западные	метисы*	телеуты	русские Восточной Сибири	
<i>GSTM1</i>	Объем выборки (N)	130	284	47	115	122	
	генотипы	0/0	49 (37,7)	164 (57,7)	24 (51,1)	20 (17,4)	52 (42,6)
		+/+ и +/-	81 (62,3)	120 (42,3)	23 (48,9)	95 (82,6)	70 (57,4)
<i>GSTT1</i>	Объем выборки (N)	130	283	47	109	122	
	генотипы	0/0	53 (40,8)	78 (27,6)	12 (25,5)	27 (24,8)	22 (18,0)
		+/+ и +/-	77 (59,2)	205 (72,4)	35 (74,5)	82 (75,2)	100 (82,0)

Примечание: *метисы – потомки смешанных браков западных бурят с русскими

Таблица 2.

Частота «нулевого» генотипа *GSTM1 0/0* в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых этнических группах и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	Объем выборки (N)	Частота генотипа <i>GSTM1 0/0</i> , %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			восточные буряты	западные буряты	метисы	телеуты	русские Восточной Сибири
буряты восточные* (АБО)	130	37,7		p<0,001	0,032	p<0,001	0,303
буряты западные* (УОБО)	284	57,7	p<0,001		0,278	p<0,001	p<0,001
буряты суммарно*	414	51,4			0,913	p<0,001	0,019
метисы *	47	51,1	0,032	0,278		p<0,001	0,199
телеуты*	115	17,4	p<0,001	p<0,001	p<0,001		p<0,001
русские Восточной Сибири*	122	42,6	0,303	p<0,001	0,199	p<0,001	
русские Северной Сибири [3]	341	48,1	0,005	p<0,001	0,663	p<0,001	0,161
буряты (АБО) [14]	168	39,3	0,754	p<0,001	0,053	p<0,001	0,476
буряты (УОБО) [17]	55	48,1	0,081	0,080	0,774	p<0,001	0,396
телеуты [13]	157	10,8	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,036	p<0,001
шорцы [13]	64	4,7	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,001	p<0,001
монголы [15]	94	61	p<0,001	0,477	0,145	p<0,001	p<0,001

Примечание: * – собственные данные, “метисы” – потомки смешанных браков западных бурят с русскими, жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$, при которых различия считались статистически значимыми.

У бурят в целом по сравнению с телеутами наблюдалась повышенная встречаемость гомозигот по делециям, приводящим к отсутствию активности ферментов GSTM1 и GSTT1. Среди русских Восточной Сибири выявлена высокая частота генотипа *GSTM1 0/0*, сравнимая с восточными бурятами, но пониженная, как и у телеутов, встречаемость генотипа *GSTT1 0/0*. Частота делеционных генотипов у метисов, как и ожи-

далось, имеет промежуточное значение по сравнению с выборками западных бурят и русских.

Распределение генотипов *GSTP1 A1405G* и *GSTP1 C2285T* в изученных выборках представлено в табл. 4. Распределение генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга во всех группах.

Частоты аллелей *1405G* и *2285T* гена *GSTP1* в изученных выборках, достоверность различий между ни-

Таблица 3.

Частота «нулевого» генотипа *GSTT1 0/0* в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых этнических группах и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	N, чел.	Частота генотипа <i>GSTT1 0/0</i> , %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			буряты восточные	западные буряты	метисы	телеуты	русские Восточной Сибири
буряты восточные* (АБО)	130	40,8		p<0,001	0,012	p<0,001	p<0,001
буряты западные (УОБО)*	283	27,6	p<0,001		0,765	0,482	0,005
метисы *	47	25,5	0,012	0,765		0,991	0,164
телеуты*	109	24,8	p<0,001	0,482	0,991		0,095
русские Восточной Сибири*	122	18,0	p<0,001	0,005	0,164	0,095	
русские Курской области [12]	148	19,7	p<0,001	0,014	0,291	0,202	0,695
буряты УОБО [17]	55	22,2	p<0,001	0,292	0,699	0,701	0,435
шорцы [13]	70	7,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,005
телеуты [13]	194	21,1	p<0,001	0,028	0,432	0,344	0,396
монголы	94	63	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: * — собственные данные, «метисы» — потомки смешанных браков западных бурят с русскими, жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$, при которых различия считались статистически значимыми.

Таблица 4.

Распределение генотипов *GSTP1 A1405G (rs947894)* и *GSTP1 C2285T (rs1138272)* в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири

Выборки		Буряты восточные	Буряты западные	Метисы*	Телеуты	Русские Восточной Сибири	
<i>GSTP1 A1405G</i>	объем выборки (N)	139	279	45	113	121	
	генотипы	A/A	77	182	32	63	57
		A/G	47	87	12	44	51
		G/G	15	10	1	6	13
	соответствие равновесию Харди-Вайнберга, <i>p</i>	0,066	0,920	0,977	0,636	0,753	
<i>GSTP1 C2285T</i>	объем выборки (N)	132	278	47	115	121	
	генотипы	C/C	119	269	43	111	103
		C/T	13	8	2	3	16
		T/T	0	1	2	1	2
	соответствие равновесию Харди-Вайнберга, <i>p</i>	0,925	0,768	0,423	0,664	0,770	

Примечание: *метисы — потомки смешанных браков западных бурят с русскими

ми, в сравнении с литературными данными для некоторых популяций, представлены в табл. 5 и 6.

Показано, что выборки бурят и телеутов характеризуются меньшей частотой аллелей *1405G* и *2285T* гена *GSTP1*, приводящих к снижению ферментативной активности, по сравнению с русскими.

Обсуждение

Делеционный полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1*

Делеция *GSTM1 0* довольно широко распространена в популяциях человека. Доля гомозигот по ней варьирует в пределах 27–35% среди негроидов, 32–63% среди монголоидов, 40–60% среди европеоидов [3, 15]. Существует довольно много опубликованных работ по

российским популяциям. Среди русских групп частота генотипа *GSTM1 0/0* варьирует в интервале, характерном для европеоидов [6, 12, 13, 17]. В популяциях самодийских этносов Севера Сибири встречаемость генотипа *GSTM1 0/0* меняется в широких пределах: от 9,1% у нганасан, 20,0% у селькупов до 35,3% у лесных ненцев [3]. Такая вариабельность, скорее всего, обусловлена особенностями их этнической истории: нганасаны характеризуются минимальным вкладом европеоидных компонентов в их генофонд [3]. Относительно невысока частота этого генотипа и у некоторых народов Южной Сибири: у телеутов — 10,8%, шорцев — 4,7% [13]. Однако Лузиной Ф.А. с соавт. [7] показано, что частота генотипа *GSTM1 0/0* у шорцев почти в 5 раз выше.

Таблица 5.

Частота аллеля *GSTP1 1405G* в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых этнических группах и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	Объём выборки (N)	Частота аллеля <i>1405G</i> , %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			восточные буряты	западные буряты	метисы	телеуты	русские Восточной Сибири
восточные буряты* (АБО)	139	27,7		0,007	0,030	0,527	0,355
западные буряты* (УОБО)	279	19,2	0,007		0,505	0,098	p<0,001
метисы *	45	15,6	0,030	0,505		0,104	0,005
телеуты*	113	24,8	0,527	0,098	0,104		0,115
русские Восточной Сибири*	121	31,8	0,355	p<0,001	0,005	0,115	
европеоиды в целом [11]	503	33,1	0,102	p<0,001	p<0,001	0,019	0,756
буряты УОБО [16]	55	19,1	0,104	0,914	0,645	0,304	0,019
восточные азиаты в целом [11]	504	17,9	p<0,001	0,570	0,687	0,022	p<0,001

Примечание: * - собственные данные; «метисы» — потомки смешанных браков западных бурят с русскими; жирным шрифтом выделены значения $p<0,05$, при которых различия считались статистически значимыми.

Таблица 6.

Частота аллеля *GSTP1 2285T* в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых этнических группах и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	Объём выборки (N)	Частота аллеля <i>2285T</i> , %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			восточные буряты	западные буряты	метисы	телеуты	русские Восточной Сибири
восточные буряты*	132	4,9		0,022	0,772	0,175	0,172
западные буряты*	278	1,8	0,022		0,021	0,931	p<0,001
метисы *	47	6,4	0,772	0,021		0,121	0,721
телеуты*	115	2,2	0,175	0,931	0,121		0,006
русские Восточной Сибири*	121	8,3	0,172	p<0,001	0,721	0,006	
европеоиды в целом [11]	503	7,1	0,255	p<0,001	0,965	0,008	0,613
буряты УОБО [16]	55	2,7	0,497	0,805	0,346	0,922	0,083
восточные азиаты в целом [11]	504	0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: * — собственные данные; «метисы» — потомки смешанных браков западных бурят с русскими; жирным шрифтом выделены значения $p<0,05$, при которых различия считались статистически значимыми.

Во многих работах показано, что генотип *GSTM1 0/0*, как и *GSTT1 0/0* ассоциирован с повышенным риском развития онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа, туберкулеза, бронхиальной астмы [3, 6—8, 10]. Однако данные проведенных исследований зачастую бывают противоречивыми вследствие имеющихся этнических особенностей и генетической гетерогенности разных популяций [5, 18].

Если суммировать две бурятские выборки, то общая частота встречаемости генотипа *GSTM1 0/0* у бурят — 51,4%, что статистически значимо больше ($p=0,019$), чем у русских. Однако, установлены статистически значимые различия между двумя бурятскими группами, что, вероятно, связано с генетической подразделенностью бурятского этноса (табл. 2).

В работе Батожаргаловой Б.Ц. с соавт. [14] также изучена группа бурят Агинского Бурятского округа, частота генотипа *GSTM1 0/0* в ней (39,3%) соответствует частоте в нашей выборке восточных бурят, и статистически значимо ниже, чем в группе западных бурят. Известно, что в формировании территориальных групп бурят приняли участие различные монгольские племена, поэтому, мы посчитали целесообразным сравнить наши результаты с данными по монголам. В работе [15] частота делеционного генотипа 61% соответствует нашей выборке западных бурят, но статистически значимо выше, чем у восточных бурят. В другой работе по западным бурятам УОБО [17] частота 48,1% статистически значимо не отличается от изученных нами выборок как восточных, так и западных бурят. Таким образом, литературные данные также свидетельствуют о неоднородности генофонда бурят. Ранее исследования бурятского этноса выявили его большую дифференцированность в соответствии с географической локализацией [19], что может являться отражением сложного этногенеза бурят и неоднородности бурятских племен на территориях проживания. Однако, при исследовании нами полиморфизма *CYP1A1* и *CYP2D6* — других генов системы биотрансформации ксенобиотиков, достоверные различия между территориальными группами бурят в частотах полиморфных вариантов не были найдены [20].

Частота генотипа *GSTM1 0/0* в выборке русских Восточной Сибири находится в интервале, соответствующем другим популяциям европеоидного происхождения, не найдены статистически значимые различия с русскими Северной Сибири (48,1%; $p=0,161$) [3], г.Москвы (49,7%; $p=0,066$) [6] и г.Курска (47,3%; $p=0,315$) [12].

В выборке телеутов частота генотипа *GSTM1 0/0* сравнима с описанной в литературе [13], и она статистически значимо меньше, чем у бурят и русских. Ра-

нее сниженная частота делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* была показана у шорцев [13], другого коренного малочисленного народа Южной Сибири, что позволило на популяционном уровне спрогнозировать у них сниженный риск заболеваемости и смертности от онкопатологии. В работе [7] были приведены данные статистики, о том, что в одинаковых экологических условиях городской среды смертность от злокачественных новообразований у шорцев занимает более низкое ранговое место в структуре основных классов причин смерти по сравнению с европеоидным населением. Телеуты по сравнению с бурятами — гораздо меньшая по численности коренная народность, которая в настоящее время подвергается интенсивному смешению (метисации). Поэтому можно предположить, что в ближайшем будущем генетические различия с пришлым европеоидным населением будут стираться.

Распределение гомозиготного делеционного генотипа *GSTT1 0/0* в этнических популяциях различного происхождения характеризуется некоторыми особенностями. Среди негроидов 22—29% являются гомозиготами *GSTT1 0/0*, среди европеоидов — 15—30%, в популяциях Восточной Азии этот показатель варьирует в пределах 26—58% [3, 15]. Изучен ряд коренных народов Севера Сибири — лесные ненцы (9,9%), нганасаны (12,4%) и селькупы (14,9%), у них показана невысокая частота делеции [3]. Известна работа по телеутам, в которой показана частота делеционного генотипа 21,1% [13]. У шорцев Кемеровской области частота *GSTT1 0/0* равна 7,1% [13]. В русских популяциях выявлена встречаемость *GSTT1 0/0* в интервале 15,9—38,7% [3, 5, 6, 8, 12, 17]. По данным литературы, у бурят УОБО доля таких гомозигот 22,2% [17].

В обеих наших выборках бурят показана повышенная встречаемость генотипа *GSTT1 0/0*. Статистически значимые различия между двумя исследованными выборками бурят подтверждают описанную выше генетическую неоднородность бурятского этноса.

Частота делеционного генотипа *GSTT1 0/0* у телеутов в нашей работе соответствует литературным данным [13]. Наименьшая из исследованных выборок частота генотипа *GSTT1 0/0* у русских Восточной Сибири лежит в интервале, установленном для групп европеоидного происхождения.

Молекулярно-генетическое тестирование является более информативным, если провести сравнение комбинаций генотипов по разным полиморфным локусам. В табл. 7 приведено распределение сочетаний генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в изученных популяциях. Проведенный анализ показал, что в обеих выборках бурят, по сравнению с русскими и телеутами, стати-

стически значимо ($p < 0,05$) повышена частота комбинированного генотипа *GSTM1 0/0 GSTT1 0/0*, приводящего к отсутствию активности ферментов обоих классов GSTs. В то же время у телеутов частота индивидов с генотипической комбинацией *GSTM1 + GSTT1 +*, ответственной за нормальную ферментативную активность, статистически значимо выше, чем в изученных выборках бурят и у русских ($p < 0,001$).

Полиморфные варианты *GSTP1 A1405G* (*rs947894*) и *GSTP1 C2285T* (*rs1138272*)

Аллель *GSTP1 1405G* широко распространен в популяциях человека, его встречаемость варьирует в разных популяциях и этнических группах. По литературным данным частота этого варианта в африканских популяциях 40–48%, среди европеоидов несколько ниже – 28–37%, в популяциях Китая – 18–20%, а минимальное ее значение показано для японской популяции – 10% [11]. Таким образом, можно проследить уменьшение частоты аллеля по мере удаления от центра происхождения человека в Африке. Возможно, элиминация варианта имела некоторое приспособительное значение, не исключено также, что это является следствием дрейфа генов. Частота аллеля *1405G* изучена в ряде российских популяций. Среди русских она варьирует в интервале 24,5–35,8% [4, 8, 12], у тундровых ненцев этот показатель – 23,7% [4], якутов – 16,4% [12]. Еще реже встречается этот вариант среди нганасан – 10,8% [4]. Встречено сообщение об исследовании небольшой выборки бурят УОБО (55 человек), в ней частота варианта равнялась 19,1% [16].

В настоящем исследовании показано, что частота варианта *1405G* в обеих выборках бурят ниже, чем у русских. Выявлено статистически значимое отличие выборки западных бурят как от нашей выборки русских, так и от суммарной европейской выборки из проекта «1000 ге-

номов» [11] (табл. 5). Однако, среди бурят встречаемость аллеля *1405G* несколько выше, чем среди коренного населения Восточной Азии – японцев, китайцев и вьетнамцев. Для восточных бурят это различие статистически значимо. Ранее на примере другого гена системы биотрансформации ксенобиотиков – *CYP1A1* – нами были показаны статистически значимые различия генофондов западных бурят и популяций Восточной Азии [20], несмотря на относительную близость территорий проживания этих народов. Невысокая частота варианта *1405G* в выборке западных бурят соответствует литературным данным по бурятам УОБО [16] и близка к таковой в популяции якутов [12]. В выборке восточных бурят она статистически значимо выше.

Частота варианта *GSTP1 1405G* в изученной нами выборке русских Восточной Сибири соответствует интервалу, описанному для других русских популяций.

Что касается телеутов, то показано статистически значимое отличие их от как европеоидов, так и монголоидов в проекте «1000 геномов» [11]. По встречаемости варианта *GSTP1 1405G* телеуты близки к тундровым ненцам, относящимся к северным самодийцам [4]. По маркерам Y-хромосомы показано, что телеуты генетически близки к южным алтайцам, и их генофонд сформировался на основе древнетюркских и самодийских этнических компонентов [21].

Частота аллеля *1405G* у метисов оказалась несколько меньше, чем в группе западных бурят (ожидалось, что она будет промежуточной). Возможно, это связано с особенностями этой немногочисленной выборки.

Аллель *GSTP1 2285T* в популяциях человека встречается гораздо реже предыдущего: его частота не превышает 10% во всех исследованных этно-территориальных группах. В африканских популяциях частота варианта *2285T* варьирует в пределах 0–2,5%, в Восточной Азии, среди популяций Китая, Японии и Вьетнама – 0–0,5%, среди европейских групп она несколь-

Таблица 7.

Распределение комбинаций генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири

Популяция/этническая группа	Объём выборки (N)	Частоты комбинаций генотипов, %			
		<i>GSTM1 + GSTT1 +</i>	<i>GSTM1 0/0 GSTT1 +</i>	<i>GSTM1 + GSTT1 0/0</i>	<i>GSTM1 0/0 GSTT1 0/0</i>
восточные буряты	129	35,7 (46)	21,7 (28)	26,3 (34)	16,3 (21)
западные буряты	283	30,4 (86)	42,2 (119)	12,0 (34)	15,4 (44)
метисы	47	38,3 (18)	36,2 (17)	10,6 (5)	14,9 (7)
телеуты	108	64,8 (70)	10,2 (11)	16,7 (18)	8,3 (9)
русские Восточной Сибири	122	49,2 (60)	32,8 (40)	8,2 (10)	9,8 (12)

Примечание. В скобках указано число носителей данного генотипа в исследованных нами выборках

ко выше — 5,1–9,6% [19]. Среди русских встречаемость аллеля *GSTP1 2285T* варьирует в интервале 7–13,2% [4, 12]. Ранее нами изучены некоторые коренные народы Сибири: среди нганасан частота *GSTP1 2285T* составила 0,8%, у тундровых ненцев — 4,8% [4]. В немногочисленной выборке бурят УОБО этот вариант найден с частотой 2,7% [16], у якутов — 1,7% [12].

Частота аллеля *2285T* в наших выборках бурят и телеутов ниже, чем в европейских популяциях, обнаружены также статистически значимые различия как западных бурят, так и телеутов с выборкой европеоидов из проекта «1000 геномов» (табл. 6). Однако во всех наших выборках она статистически значимо выше, чем в популяциях Восточной Азии — у китайцев и японцев. Таким образом, популяции коренных жителей Сибири находятся в промежуточном положении по частоте аллеля *2285T* между европейцами и восточными азиатами. Встречаемость аллеля в выборке русских Восточной Сибири соответствует литературным данным. В группе метисов она находится в интервале между частотами бурятских и русской выборок, и подтверждает замеченную ранее тенденцию размывания генетических различий между этносами вследствие метисации [20].

В настоящем исследовании показано, что аллели *GSTP1 1405G* и *GSTP1 2285T*, ответственные за сниженную активность фермента, среди бурят и телеутов встречаются реже, чем у русских.

В литературе показано, что эти варианты являются факторами риска ряда многофакторных заболеваний, в том числе онкологических, сахарного диабета 2 типа, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, однако в некоторых работах выявлен и положительный эффект этих замен [4, 8, 9]. Вероятно, влияние полиморфных вариантов гена *GSTP1* может проявляться по-разному в зависимости от заболевания и этнической принадлежности. Ранее меньшая распространенность симптомов бронхиальной астмы показана среди подростков бурят по сравнению со школьниками из числа пришлого населения (русских) [22]. Предположение о меньшем популяционном риске этого и других заболеваний среди коренных народов Сибири в связи с меньшей частотой аллелей *GSTP1 1405G* и *GSTP1 2285T* нуждается в проверке.

Заключение

Настоящее исследование показало, что у бурят повышены частоты генотипов *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0*, ассоциированных с рядом многофакторных заболеваний, по сравнению с русскими и телеутами. В то же время у телеутов частота индивидов с генотипической

комбинацией *GSTM1 + GSTT1 +*, ответственной за нормальную активность ферментов обоих классов GSTs, статистически значимо выше, чем не только у бурят, но и у русских.

Аллели *GSTP1 1405G* и *GSTP1 2285T*, ответственные за сниженную активность еще одного из ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, глутатион-S-трансферазы P1, среди коренных жителей Сибири бурят и телеутов встречаются реже, чем у русских.

Показаны статистически значимые различия по встречаемости *GSTM1 0/0*, *GSTT1 0/0*, *GSTP1 1405G* и *GSTP1 2285T* внутри бурятского этноса, что может служить генетическим подтверждением неоднородности его происхождения.

Метисация с европеоидным населением, возможно, способствует изменению частоты аллелей, ассоциированных с многофакторными заболеваниями. Однако для более корректных выводов необходимо исследовать выборки, сравнимые по объему с исходными группами.

Полученные результаты могут быть использованы в персонализированной медицине.

Благодарности. Авторы выражают благодарность к.б.н. Карафет Т.М., к.б.н. Личман Д.В., к.м.н. Леган М.В., Чуркиной Т.В., Вавиловой Н.А., Молетотовой Н.А., Бурлаковой Н.А., Лихачёвой А.О. за участие в экспедициях и техническую помощь.

Список литературы

1. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. и др. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии. *Вопросы медицинской химии* 1997; 43(5): 330–337.
2. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomolecular Engineering* 2006; 23: 149–169. DOI: 10.1016/j.bioeng.2006.05.020
3. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A. et al. Polymorphisms of the *GSTM1*, *GSTT1*, and *CYP2D6* Xenobiotic Biotransformation Genes, which Are Possible Risk Markers of Cancer in Populations of Indigenous Ethnic Groups and Russians of North Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2011; 2(1): 7–17. DOI: 10.1134/S2079059712010091
4. Tiis R.P., Osipova L.P., Churkina T.V. et al. The ILE462VAL polymorphism of the cytochrome *P450 CYP1A1* gene in the Tundra Nenets of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans of the Taimyr Peninsula, and Russians of Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2016; 6(8): 864–870. DOI: 10.1134/S2079059716070133
5. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S. et al. Polymorphism of the genes for antioxidant defense enzymes and their association with the development of chronic obstructive pulmonary disease in the population of Bashkortostan. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(7): 848–856. DOI: 10.1134/S1022795409070138
6. Gra O.A., Nasedkina T.V., Kozhekbaeva Z.M. et al. Analysis of genetic predisposition to pulmonary tuberculosis in native Russians. *Russian Journal of Genetics* 2010; 46(2): 230–238. DOI: 10.1134/S1022795410020146

7. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Смирнов В.Ю. и др. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) у шорского и пришлого населения Кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований. Медицина в Кузбассе 2017; (4): 18-23
8. Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полоников А.В. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья. Медицинская генетика 2017; 16(4): 29-34
9. Phuthong S., Settheetham-Ishida W., Natphopsuk S. et al. Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women. Asian Pac J Cancer Prev 2018; 19(2): 381-385. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.381
10. Dastjerdi A.H., Behboudi H., Kianmehr Z. et al. Association of glutathione S-transferase polymorphisms with the severity of mustard lung. Bioimpacts 2017; 7(4): 255-261. DOI: 10.15171/bi.2017.30
11. The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature 2012; 491(7422): 56-65. DOI: 10.1038/nature11632
12. Khrunin A.V., Khokhrin D.V., Limborska S.A. Glutathione-S-transferase gene polymorphism in Russian populations of European part of Russia. Russian Journal of Genetics 2008; 44(10): 1241-1245. DOI: 10.1134/S1022795408100153
13. Akhmatyanova V.R., Ostaptsseva A.V., Shabaldin A.V. et al. Polymorphisms in Glutathione S-Transferase M1 and T1 (GSTM1 and GSTT1) Genes in the Indigenous and the Nonresident Population of the Kemerovo Region. Russian Journal of Genetics 2008; 44(4): 466-469. DOI: 10.1134/S1022795408040133
14. Батожаргалова Б.Ц., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е. и др. Генетические особенности у больных с бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции. 1. Анализ полиморфных вариантов генов FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA. Вестник Новосибирского государственного университета, серия: биология, клиническая медицина 2013; 11(2): 91-98.
15. Уянгаа Г., Зандраа Ж., Ганболд С. и др. Частота полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 среди жителей Монголии. Международный научный e-симпозиум Химия, биология и биотехнологии: проблемы и перспективы развития (Москва 26-28 июня 2014 г.). Киров: МЦНИП, 2014. С. 63-72.
16. Беляева Е.В., Ершова О.А. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2016; 1(5): 165-169.
17. Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А. и др. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции 2017; 21(5): 576-580 DOI 10.18699/VJ17.274
18. Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н. и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки. Молекулярная медицина 2017; 15(3): 37-44.
19. Бабушкина Н.П., Еремина Е.Р., Кучер А.Н. Генетическая подразделенность бурятского населения. Генетика 2014; 50(3): 330-340. DOI: 10.7868/S0016675814020027.
20. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В. и др. Полиморфизм генов CYP1A1 и CYP2D6 в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции 2018; 22(2): 205-211. DOI 10.18699/VJ18.348
21. Kharkov V.N., Medvedeva O.F., Puzyrev V.P. et al. Comparative Characteristics of the Gene Pool of Teleuts Inferred from Y-Chromosomal Marker Data. Russian Journal of Genetics 2009; 45(8): 994-1003. DOI: 10.1134/S1022795409080158
22. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Динамика распространенности бронхиальной астмы в сельской местности Забайкальского края среди подростков коренного и пришлого населения Забайкальского края. Дальневосточный медицинский журнал 2011; 4: 45-48.

References

1. Ljahovich V.V., Vavilin V.A., Gutkina N.I. i dr. Geny i fermenty sistemy metabolizma ksenobiotikov v onkopatologii. [Oncopatologiy: The genes and enzymes of xenobiotic-metabolizing system]. *Voprosy medicinskoj himii [Questions of medical chemistry]* 1997; 43(5): 330-337. (In Russ.)
2. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomolecular Engineering* 2006; 23: 149-169. DOI: 10.1016/j.bioeng.2006.05.020
3. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A. et al. Polymorphisms of the GSTM1, GSTT1, and CYP2D6 Xenobiotic Biotransformation Genes, which Are Possible Risk Markers of Cancer in Populations of Indigenous Ethnic Groups and Russians of North Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2011; 2(1): 7-17. DOI: 10.1134/S2079059712010091
4. Tiis R.P., Osipova L.P., Churkina T.V. et al. The ILE462VAL polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 gene in the Tundra Nenets of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans of the Taimyr Peninsula, and Russians of Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2016; 6(8): 864-870. DOI: 10.1134/S2079059716070133
5. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S. et al. Polymorphism of the genes for antioxidant defense enzymes and their association with the development of chronic obstructive pulmonary disease in the population of Bashkortostan. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(7): 848-856. DOI: 10.1134/S1022795409070138
6. Gra O.A., Nasedkina T.V., Kozhekbaeva Z.M. et al. Analysis of genetic predisposition to pulmonary tuberculosis in native Russians. *Russian Journal of Genetics* 2010; 46(2): 230-238. DOI: 10.1134/S1022795410020146
7. Luzina F.A., Doroshilova A.V., Smirnov V.Ju. i dr. Analiz polimorfizma genov II fazy biotransformacii ksenobiotikov (GSTM1 i GSTT1) u shorskogo i prishlogo naselenija Kemerovskoj oblasti: k probleme razlichij v pokazateljah smertnosti ot zlokachestvennyh novoobrazovanij. [Analysis of polymorphism of the genes of the phase II of xenobiotics biotransformation (GSTM1, GSTT1) in the Shorians and alien population of the Kemerovo region: the problem of the differences in mortality rate from malignant neoplasms]. *Medicina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]* 2017; (4): 18-23. (In Russ.)
8. Azarova Ju.Je., Konoplja A.I., Polonikov A.V. Polimorfizm genov glutation S-transferaz i predraspolzhennost' k saharному diabētu 2 tipa u zhitelej Central' nogo Chernozem'ja. [Genetic variation in genes for glutathione S-Transferases and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Central Chernozem region of Russia]. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2017; 16(4): 29-34. (In Russ.)
9. Phuthong S., Settheetham-Ishida W., Natphopsuk S. et al. Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(2): 381-385. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.381
10. Dastjerdi A.H., Behboudi H., Kianmehr Z. et al. Association of glutathione S-transferase polymorphisms with the severity of mustard lung. *Bioimpacts* 2017; 7(4): 255-261. DOI: 10.15171/bi.2017.30
11. The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491(7422): 56-65. DOI: 10.1038/nature11632

12. Khrunin A.V., Khokhrin D.V., Limborska S.A. Glutathione-S-transferase gene polymorphism in Russian populations of European part of Russia. *Russian Journal of Genetics* 2008; 44(10): 1241-1245. DOI: 10.1134/S1022795408100153
13. Akhmatyanova V.R., Ostaptsheva A.V., Shabaldin A.V. et al. Polymorphisms in Glutathione S-Transferase M1 and T1 (*GSTM1* and *GSTT1*) Genes in the Indigenous and the Nonresident Population of the Kemerovo Region. *Russian Journal of Genetics* 2008; 44(4): 466-469. DOI: 10.1134/S1022795408040133
14. Batozhargalova B.C., Petrova N.V., Timkovskaja E.E. i dr. Geneticheskie osobennosti u bol'nyh s bronhial'noj astmoj i u zdorovyh podrostkov burjatskoj populjaccii. I. Analiz polimorfnyh variantov genov FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA. [Genetic features at patients with bronchial asthma and healthy adolescents of the Buryat population. 1. Analysis of polymorphic options of genes of FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta, serija: biologija, klinicheskaja medicina* [Novosibirsk state University Bulletin, series: biology, clinical medicine] 2013; 11(2): 91-98. (In Russ.)
15. Ujangaa G., Zandraa Zh., Ganbold S. i dr. Chastota polimorfnyh variantov genov GSTM1 i GSTT1 sredi zhitelej Mongolii. Mezhdunarodnyj nauchnyj e-simpozium «Himija, biologija i biotehnologii: problemy i perspektivy razvitiija» [The frequency of polymorphic variants of GSTM1 and GSTT1 genes among Mongolian residents. International scientific e-Symposium "Chemistry, biology and biotechnology: problems and prospects of development"] (Moscow 26-28 June 2014). Kirov: MCNIP, 2014. P. 63-72. (In Russ.)
16. Beljaeva E.V., Ershova O.A. Polimorfizm gena glutathione-S-transferazy klassa Pi u podrostkov iz jetnicheskoy gruppy burjat, prozhivajushhij v Irkutskoj oblasti. [Polymorphism of gene glutathione-S-transferase Pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region]. *Bjulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS] 2016; 1(5): 165-169. (In Russ.)
17. Beljaeva E.V., Ershova O.A., Astahova T.A. i dr. Polimorfizm genov glutathione-S-transferaz v jetnicheskijh gruppah, prozhivajushhijh na territorii Vostochnoj Sibiri. [Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* [Vavilov Journal of Genetics and Breeding] 2017; 21(5): 576-580 (In Russ.) DOI 10.18699/VJ17.274 Gordeeva L.A., Popova O.S., Voronina E.N. i dr. Associacija polimorfizma genov fermentov biotransformacii ksenobiotikov s nevnashivaniem beremennosti v rannije sroki. [Association of gene polymorphisms of xenobiotics-metabolizing enzymes with the recurrent miscarriage]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular medicine] 2017; 15(3): 37-44. (In Russ.)
18. Babushkina N.P., Kucher A.N., Eremina E.R. Geneticheskaja podrazdelenost' burjatskogo naselenija. [Genetic subdivision of the Buryat population]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics] 2014; 50(3): 288-297. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0016675814020027
19. Tabihanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V. i dr. Polimorfizm genov CYP1A1 i CYP2D6 v populjaccijah burjat, teleutov i u russkijh Vostochnoj Sibiri. [Genetic polymorphism of CYP1A1 and CYP2D6 in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia] *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* [Vavilov Journal of Genetics and Breeding] 2018; 22(2): 205-211. (In Russ.) DOI 10.18699/VJ18.348
20. Kharkov V.N., Medvedeva O.F., Puzyrev V.P. et al. Comparative Characteristics of the Gene Pool of Teleuts Inferred from Y-Chromosomal Marker Data. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(8): 994-1003. DOI: 10.1134/S1022795409080158
21. Batozhargalova B.C., Mizernickij Ju.L. Dinamika rasprostranennosti bronhial'noj astmy v sel'skoj mestnosti Zabajkal'skogo kraja sredi podrostkov koren'nogo i prishlogo naselenija Zabajkal'skogo kraja. [Prevalence of bronchial asthma in native and new coming adolescents in rural areas of the Transbaikalian region] *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal* [Far Eastern medical journal] 2011; 4: 45-48. (In Russ.)