

УДК (575.113:577.15)57.088.6:(577.152.287+577.112.384.4)]616.233/.24(0.48.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

РОЛЬ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ СЕМЕЙСТВА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ (GSTS) В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

РЕЗЮМЕ. Введение. В современной пульмонологии хронические неспецифические заболевания легких рассматриваются как мультифакториальные заболевания, в основе которых лежит повышенная чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента и, в частности, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS). Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой семейство ферментов, участвующих в детоксикации. Гены, кодирующие белки GSTA1, GSTM1, GSTP1 и GSTT1 являются полиморфными, что может привести к полной или частичной потере активности фермента и являться предрасполагающим фактором к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений. **Цель.** Обзор литературы, содержащей данные об исследовании ассоциации риска развития бронхолегочной патологии у носителей полиморфных генов, кодирующих ферменты второй фазы системы детоксикации ксенобиотиков семейства глутатион-трансфераз для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих результаты исследования ассоциации риска развития бронхолегочной патологии у носителей полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков семейства GSTS. **Результаты.** Данные анализа свидетельствуют об ассоциации и неблагоприятном влиянии функционально неполноценных аллелей генов семейства глутатион-S-трансфераз (GSTM1(0), GSTP1(s) и GSTT1(0)) на течение бронхиальной астмы. Однако результаты работ, посвященных изучению ассоциации различных вариантов генетического полиморфизма с риском развития астмы, оставляют много не до конца решенных и спорных вопросов, в связи с наблюдаемой дифференциальной чувствительностью людей к разным средовым факторам, наличием этнических различий, сочетания функционально неполноценных вариантов нескольких генов. **Заключение.** Оценка вклада полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхолегочной патологии у детей способствует совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTS), бронхолегочные заболевания.

POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION GENES OF THE GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE FAMILY (GTSS). REVIEW

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Для цитирования:

Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 115–125 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the glutathione-S-transferase family (GTSS). Review. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 75:115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

SUMMARY. Introduction. In modern pulmonology, chronic non-specific lung diseases are considered as multifactorial diseases. They are based on increased sensitivity to environmental factors. A significant role in the manifestation of lung diseases is played by genetic component, in particular, xenobiotic biotransformation enzyme genes of the glutathione-s-transferase family (GSTS). Glutathione-s-transferases (GST) are a family of enzymes involved in detoxification. Genes encoding the proteins GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 are polymorphic, this can lead to complete or partial loss of enzyme activity and be a predisposing factor for the development of various pathological changes in sensitive people. **Aim.** A review containing data on the association of the risk of developing lung diseases in carriers of polymorphic genes encoding the second phase enzymes of the xenobiotic detoxification system of the glutathione transferase family to present the current state of the issue, to understand the direction of research and unresolved problems. **Materials and methods.** There was made an analysis of publications containing the results of a study of the association of the risk of lung diseases in carriers of polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the GTSS family. **Results.** The analysis data indicate the association and adverse effect of functionally defective alleles of the genes of the glutathione-s-transferase family (GSTM1 (0), GSTP1 (s) and GSTT1 (0)) on the course of bronchial asthma. The results of studies on the associations of various variants of genetic polymorphism and the development of bronchial asthma are associated with the differential sensitivity of people to various environmental factors, the presence of ethnic differences, combinations of functionally defective variants of several genes. **Conclusion.** Evaluation of the role of polymorphisms of xenobiotics biotransformation genes in the study of phenotypes of lung disease in children helps to improve and optimize diagnostic and therapeutic measures.

Key words: xenobiotics biotransformation enzyme genes (GSTS), lung diseases.

Болезни органов дыхания являются значимой проблемой в педиатрии, занимая первое место в структуре патологии детей и подростков, существенно влияя на качество их жизни. По прогнозам ВОЗ через 30 лет хроническая патология легких выйдет на первое место в мире, и займет первое место среди причин смертности, опередив рак и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

В современной пульмонологии хронические неспецифические заболевания легких рассматриваются как многофакторные (мультифакториальные) заболевания, в основе которых лежит повышенная чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента, и, в первую очередь, однонуклеотидные замены – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism – полиморфизм одного нуклеотида). Полиморфизм, затрагивающий смысловые части генов, нередко приводит к замене аминокислот и к появлению белков с новыми функциональными свойствами [3].

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом, получила название генетического полиморфизма. Каждый генетический локус характеризует определенный уровень изменчивости, что выражается наличием различных вариантов гена (аллелей) у разных индивидуумов [4].

Изменения в последовательности ДНК (мутации) могут приводить к появлению альтернативных вариантов генов. Если мутация встречается с частотой более 1,5-3% и не приводит к явным фенотипическим проявлениям болезни, ее рассматривают как полиморфизм. Генетический полиморфизм в геноме человека в 95% случаев связан с SNP. Именно SNP особенно важны для молекулярной диагностики болезней и количество исследований, связанных с анализом генетической предрасположенности, интенсивно увеличивается [3, 5, 6].

Важное направление современных медико-генети-

ческих исследований – изучение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, осуществляющих контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений и ассоциированных с рядом многофакторных заболеваний [7]. Потенциально экогенетические факторы окружающей среды действуют не на всё население, а только на ту его часть, которая генетически предрасположена, т.е. имеет мутации [7]. Система обезвреживания с участием глутатиона и GSTs играет важную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является надежным защитным механизмом клетки [8]. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма, поэтому в зависимости особенностей генома различные индивидуумы могут обладать устойчивостью или повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов [9, 10].

Система метаболизма ксенобиотиков включает процессы: активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и элиминации ксенобиотиков. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. Первая стадия биотрансформации обеспечивается семейством ферментов цитохромов P450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкогольдегидрогеназами и альдегиддегидрогеназами, некоторыми другими ферментами классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Главная функция ферментов этой фазы – преобразование ксенобиотиков в промежуточные короткоживущие электрофильные метаболиты с генотоксическими свойствами, поэтому изменения их активности по причине мутаций в генах могут вызывать патологические реакции. В ходе I фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает молекулу реакционно-способной

и более растворимой в воде. В процессе II стадии детоксикации реактивные промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, образуя полярные соединения и преобразуются в гидрофильные продукты, которые затем легко выводятся из организма. К ферментам, вовлечённым во вторую фазу биотрансформации, относятся глутатион-S-трансферазы (GST), N-ацетилтрансферазы (NAT), глюкуронозил-трансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы и др. [3, 7].

Глутатион (GSH) присутствует в высоких концентрациях во всех органах и тканях, в том числе высоко его содержание в слизи, покрывающей эпителий легких, которая является первой линией защиты дыхательных путей от экзогенных токсинов вдыхаемого воздуха. Он относится к водорастворимым антиоксидантам, является ключевым детерминантом окислительно-восстановительной сигнализации, жизненно важным для детоксикации ксенобиотиков и регулирует пролиферацию клеток, апоптоз, иммунную функцию и фиброгенез, защищает от окислительного стресса [11]. У человека выделяют несколько классов глутатион-S-трансфераз: α (A), κ (K), μ (M), ω (O), ρ (P), θ (T) и микросомальные [12]. Эти ферменты катализируют реакцию конъюгации окисленного глутатиона, тем самым вовлекаясь в процесс защиты организма против вредных экзогенных субстратов, таких, как канцерогены, лекарственные препараты и токсины окружающей среды, а также продуктов эндогенного происхождения и играют ключевую роль в процессах обезвреживания чужеродных веществ в клетках всех живых существ [8, 13, 14]. Отсюда понятна значимость изучения генетических систем, кодирующих ферменты GSTs.

Гены ферментов биотрансформации отличаются высоким полиморфизмом и существуют в большом количестве изоформ с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью [3]. Эффективность действия всей системы детоксикации обеспечивается слаженной работой ферментов каждой фазы. Совместное функционирование первых двух фаз детоксикации обеспечивает обезвреживание десятков тысяч ксенобиотиков всех химических классов, причем разные аллели этих генов могут кодировать белки, различающиеся по уровню ферментативной активности. Полиморфизм, выявленный в генах данного семейства, может оказывать свое непосредственное влияние на активность кодируемых ферментов, что может приводить к изменениям в клеточном метаболизме и дает повод начать изучение генетического полиморфизма в популяциях при поиске ассоциации генотипа с такими признаками, как риск развития различных заболеваний и ответ организма на действие определенных факторов среды [15, 16]. Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному

процессу или дезадаптации, сопровождающейся проявлением мультифакториальных болезней [7, 8, 17].

Во многих исследованиях наличие мутантных вариантов, снижающих или блокирующих экспрессию генов, связывают с повышенным риском развития заболеваний, особенно онкологических [18–20]. Мутантные аллели генов *GSTT1* и *GSTM1* характеризуются наличием протяженных делеций, следствием чего является полное отсутствие соответствующих ферментов. Отсюда их нередко называют «нулевыми аллелями». Было обнаружено, что наличие у индивидуумов «нулевого» генотипа (0/0) может оказывать влияние на развитие рака легких [21, 22]. Риск развития рака легкого в якутской популяции ассоциирован с нулевым генотипом гена *GSTM1* [23]. Однако после корректировки по возрасту, расе, полу и бытовой экспозиции табачного дыма в годах A.S.Wenzlaff et al. не выявили достоверной ассоциации между одиночными или комбинациями генотипов *GSTM1*, *GSTT1* или *GSTP1* и риском развития рака легких. Тем не менее, у «пассивных» курильщиков, подвергшихся воздействию в течение 20 и более лет, носительство нулевого генотипа *GSTM1* было связано с 2,3-кратным увеличением риска [24, 25].

Другим значимым многофакторным заболеванием бронхолегочной системы, где функциональные полиморфизмы генов глутатион-S-трансфераз, изменяющие экспрессию ферментов, могут послужить пусковым механизмом развития патологии, является бронхиальная астма (БА). Данные о том, что у 2-15% пациентов с БА основной причиной заболевания является воздействие на ткани легкого органических и неорганических химических соединений, привели к активному поиску связи полиморфизма генов-кандидатов из универсальной группы генов системы детоксикации ксенобиотиков, продукты которых при взаимодействии с факторами внешней среды могут приводить к формированию фенотипа БА [3, 26].

Показано, что из всех типов глутатион-S-трансфераз именно *GSTP1* преимущественно экспрессируется в альвеолах, альвеолярных макрофагах и периферических бронхиолах легких [27] и известен как один из легочных антиоксидантов [28], и, следовательно, функциональные полиморфизмы этого гена, изменяющие экспрессию фермента, могут быть задействованы в развитии заболеваний дыхательной системы. *GSTP1* является особенно привлекательным геном-кандидатом БА и атопии [29–31]. Установлена ассоциация аллеля Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с повышенным риском тяжелого течения бронхиальной астмы [32]. Однако некоторые авторы ассоциируют генотип GG полиморфного локуса *GSTP1* маркером повышенного риска развития БА только у мужчин [33]. Результаты мета-анализа суммарных данных отметили повышенный риск развития астмы у лиц с нулевым генотипом *GSTM1* [34].

Многочисленные исследования свидетельствуют о

более высоком риске развития бронхолегочных заболеваний при сочетанном полиморфизме различных генов, чем нарушение в 1 гене. Гомозиготы по «нулевым» аллелям сразу двух генов *GSTM10/0* и *GSTT10/0* являются факторами риска развития БА. Суммация дефектов в системе семейства глутатион-S-трансферазы очевидно способствует персистирующему, тяжелому течению БА у детей. Показано, что при астме, протекающей в составе ограниченного аллергического поражения респираторного тракта у детей, не имеющих семейной аллергологической наследственности, генетически детерминированные дефекты выработки ферментов детоксикации ксенобиотиков *GSTT1* и *GSTM1* являются ведущим звеном патогенеза заболевания [35–38]. Нарушения ферментной активности GST снижает их детоксикационную функцию и приводит к накоплению в организме ксенобиотиков, в частности, в бронхах. Это предопределяет активацию эффекторных клеток местной защиты дыхательных путей (эозинофилов и нейтрофилов) и их накопления [39, 40].

В целом, несмотря на некоторые противоречия, имеющиеся сегодня, данные свидетельствуют о заметном вкладе полиморфизма генов ферментов биотрансформации в развитие атопии и ассоциированных с ней заболеваний. Особенно это справедливо для полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1*, «нулевые» генотипы которых проявляют ассоциацию с атопическими заболеваниями и признаками практически во всех проведенных исследованиях [41].

Публикаций, оценивающих потенциальные связи между полиморфизмами GST и клиническими расстройствами при других заболеваниях дыхательной системы немного. В ряде исследований показано, что генетический полиморфизм генов ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков, вносит определенный вклад в развитие бронхолегочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [42, 43]. Риск развития ХОБЛ был повышен среди носителей нулевого гаплотипа *GSTT1* и *GSTM1* [44]. Однако ряд авторов не выявили таких ассоциаций [45, 46]. R.B.Lakhdar et al. также делают вывод, что нулевой аллель *GSTM1*, вероятно, не является независимым фактором риска ХОБЛ, но связан с эмфиземой, в то время как ген *GSTT1* не связан с болезнью [47]. Хотя другие исследователи считают, что полиморфные локусы *GSTT1* играют важную роль в развитии ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан [48].

Много внимания было уделено исследованию ассоциаций полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков у больных хроническим бронхитом.

Маркером устойчивости к развитию заболевания у рабочих профессионального хронического бронхита является гетерозиготный генотип локуса *GSTP1* (313A>G) [49]. Полученные данные согласуются с результатами анализа ассоциации данного локуса с развитием ХОБЛ и хронических бронхолегочных заболеваний у детей, когда маркером риска является генотип AA локуса *GSTP1* (313A>G), а гетерозиготный генотип является маркером устойчивости к развитию бронхолегочной патологии [50, 51]. Повышение частоты генотипа GG локуса A313G гена *GSTP1* было выявлено у больных муковисцидозом и детей с рецидивирующими бронхитами [52, 53]. Однако C.S.P.Lima et al. [54] у пациентов с муковисцидозом, проживающих в юго-восточной части Бразилии, не выявили такой зависимости.

Установлена положительная ассоциация между присутствием в генотипе делеционных вариантов генов системы детоксикации семейства глутатион-S-трансфераз M1 и T1 и риском формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных [55–58]. При исследовании других классов GST, M.H.Manar et al. [59] показали причастность также и *GSTP1* к формированию хронического повреждения бронхолегочной системы у недоношенных новорожденных.

Таким образом, несмотря на некоторые различия, связанные с популяционными, клиническими и методическими особенностями, результаты генетического исследования свидетельствуют о важности роли генов системы детоксикации в патогенезе бронхолегочных заболеваний. При этом результаты мета-анализов не смогли продемонстрировать однозначности ассоциаций [60]. Поэтому продолжение исследований роли полиморфизмов генов детоксикации для решения задач персонализированной медицины с оценкой вклада полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхолегочной патологии является актуальной проблемой у детей и будет способствовать совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г.. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Мизерницкий Ю.Л. Клинические аспекты эволюции хронической бронхолегочной патологии: реалии и пер-

спективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т.63, №4. С.248–250. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018>

3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.

4. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Информационный вестник ВОГиС. 2006. Т.10, №1. С.97–105.

5. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянская В.О., Кислицкий В.М., Самсонова С.К., Алаторцева М.Е., Маркелова А.Н., Высоцкая В.В., Чурикова Т.С., Трофимкина Ю.В., Майорова А.О., Лейкам С.Е., Антипенко Д.В., Михайловский А.И., Григорьев Д.А., Бородин П.Е., Бородин Е.А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. №2(18). С.62–67. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67>

6. 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. Т.18, №2. С.24–34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>.

7. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Экологическая генетика. 2003. Т.1, №1. С.16–21. <https://doi.org/10.17816/ecogen1016-21>

8. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology // Biochim. Biophys. Acta. 2013; Vol.1830, Iss.5. P.3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

9. 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. Т.1, №5. С.165–169. <https://doi.org/10.12737/23418>

10. Feero W.G., Gutmacher A.E. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics // Acad. Pediatr. 2014. Vol.14, №1. P.14–22. doi: 10.1016/j.acap.2013.06.008

11. Lu S.C. Glutathione synthesis // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>

12. Mannervik B., Awasthi Y. C., Boardt Ph. G., Hayes J.D., Di Ilio C., Ketterer B., Listowsky I., Morgenstern R., Muramatsu M., Pearson W.R., Pickett C. B., Sato K., Widersten M., Wolf C.R. Nomenclature for human glutathione transferases // Biochem. J. 1992. Vol.282, Pt 1. P.305–308. <https://doi.org/10.1042/bj2820305> Kenneth D.T., Danyelle M.T. Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification. Drug Metab. Rev. 2011. Vol.43, №2. P.179–193. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.552912>

14. Tew K.D., Manevich Y., Grek C., Xiong Y., Uys J., Townsend D.M. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol.51, №2. P.299–313. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013>

15. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты поиска маркеров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор) // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т.V, №4(20). С.4–16.

16. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т.19, №4. С.50–58.

17. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasib F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H., Pallardó F.V. Nuclear glutathione // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3304–3316. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.005>

18. Даурова Л.В., Биттуева М.М., Боготова З.И., Джамбетова П.М., Паритов А.Ю., Гидова Э.М., Хандохов Т.Х., Ситников М.Н. Изменчивость в гене *GSTP1* у больных раком молочной железы в Кабардино-Балкарии // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25831>

19. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т.15, №3. С.448–461.

20. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Смирнов В.Ю. Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Колбаско А.В. 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. Т.16, №4. С.18–23.

21. Казьмина Н.В. Закономерности изменения метаболизма лимфоцитов, легочной ткани и полиморфизм генов у больных раком легкого: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2010. 30 с.

22. Carlsten C., Sagoo G.S., Frodsham A.J., Burke W., Higgins J.P. Glutathione S-Transferase M1 (*GSTM1*) Polymorphisms and Lung Cancer: A Literature-based Systematic HuGE Review and Meta-Analysis // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol.167, №7. P.759–774. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm383>

23. Николаев В.М., Иванова Ф.Г., Чирикова Н.К., Александрова Е.Н., Григорьева Л.В., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А. Изучение полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легкого в Республике Саха (Якутия)

// Фундаментальные исследования. 2014. №11-9. С.1949–1953. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35875>

24. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Schwartz A.G. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study // *Carcinogenesis*. 2005. Vol.26, №2. P.395–401. doi: 10.1093/carcin/bgh326.

25. Русинова Г.Г., Азизова Т.В., Вязовская Н.С., Глазкова И.В. Гурьянов М.Ю., Осовец С.В. Роль полиморфизмов генов фазы II биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз и семейства N-ацетилтрансфераз в предрасположенности к раку легкого у работников ПО “Маяк” // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т.54, №4). С.350–359. doi: 10.7868/S0869803114040109

26. Алимова Ю.Б., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Коростовцев Д.С., Иващенко Т.Э. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2012. Т.7. №6. С.14–18.

27. Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M., Teramoto S., Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. Vol.280, №6. P.1189–1195. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189>

28. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response // *Mutat. Res.* 2000. Vol.464, №1. P.65–76. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00167-9

29. Дедков А.А., Богомазов А.Д., Иванов В.П., Полоников А.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С. Исследование связи полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* с развитием atopической бронхиальной астмы у детей в Курской области // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2011. №1. С.31–35.

30. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Кузнецова М.С., Наговицына Е.Б. Ассоциации полиморфизмов Ile105Val и Ala114Val гена *GSTP1* у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями // XVII Международный конгресс «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»: сб. науч. трудов. Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2018. С.71–72.

31. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C. *GSTP1* and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study // *Environ. Health Perspect.* 2014. Vol.122 №4. P.418–424. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307459>

32. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Идиятуллина Э.Ф. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с бронхиальной астмой и особенностями ее течения // *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2017. Т.24, №3. С.71–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-71-75>

33. Шагалина А.У., Селезнева Л.И., Хамидуллина С.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012. Т.7, №1. С.98–102.

34. Василос Л.В., Кырстя О.Н., Иващенко Т.Э., Кожокару А.Н., Асеев М.В., Арамэ М.Г., Хородиштяну-банух А.И., Савоскина Д.В. Риск развития бронхиальной астмы и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1* и *GSTT1*) у представителей молдавской и других этнических групп: мета-анализ // *Российский Аллергологический Журнал*. 2014. №1. С.39–44.

35. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза atopической бронхиальной астмы // *Медицинская генетика*. 2008. Т.7, №10(76). С.3–13.

36. Куропатенко М.В., Иващенко Т.Э., Галустян А.Н., Желенина Л.А. Вклад полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т.16, №2. С.72–81.

37. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Лаврова О.В. Сравнительный анализ комплекса генов, принимающих участие в развитии бронхиальной астмы // *Медицинская Иммунология*. 2015. Т.17, №3S. С.71–72.

38. Castro M., Ferreira J., Sarmiento D., Carvalho C., Matos A., Bicho M. *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms in bronchial asthma // *ERJ Open Research*. 2019. Vol.5 (Suppl.2). PP230. <https://doi.org/10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP230>

39. Безруков Л.А., Колоскова Е.К., Галушинская А.В. Гиперчувствительность бронхов у детей с нейтрофильным фенотипом бронхиальной астмы при полиморфизме генов *GSTM1* и *GSTT1* // *Клиническая медицина*. 2014. Т.92, №9. С.51–53.

40. Галушинская А.В. Риск развития нейтрофильного воспаления бронхов у детей, болеющих бронхиальной астмой, при делеционном полиморфизме генов *GSTT1* и *GSTM1* // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12298> (дата обращения: 11.09.2019).

41. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика atopии: современное состояние // *Информационный вестник ВОГиС*. 2006. Т.10, №3. С.492–503.

42. Кобырина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Кочетова О. В., Бурдюк О.В., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных локусов генов метаболизма токсических соединений и свободных радикалов с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких // Медицинская генетика. 2013. Т.12, №8. С.32–42.
43. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы *GSTP1* и микросомальной эпоксидгидролазы *EPHX1* у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2013. № 1. С. 32–37. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37>
44. Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M., Kashem R.A., Abu Rahma R.M. Genetic polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // J. Crit. Care. 2009. Vol.24, №3. P.7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.004>
45. Hu G., Zhou Y., Hu J., Shi Z., Ran P., Yao W., Li B. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2008. Vol.12, №12. P.1474–1481.
46. Mehrotra S., Sharma A., Sharma J.K., Kumar S., Kar P., Sardana S. Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene LOCI in COPD // Int. J. Immunogenet. 2010. Vol.37, №4. P.263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00918.x>
47. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. Association of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population // Biochem. Genet. 2010. Vol.48, №7–8. P.647–657. <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9346-z>
48. Кобырина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Целоусова О.В., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Башкортостан // Генетика. 2009. Т.45. №5. С.850–858.
49. Ахмадишина Л.З., Кобырина Г.Ф., Кочетова О.В., Викторова Т.В. Анализ ген (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*)-средовых взаимодействий при профессиональном хроническом бронхите // Экологическая генетика. 2014. Т.12, №2. С.47–59.
50. Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркеров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №1(83). С.93–97.
51. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kutlina T.G., Valova Y.V., Kudoyarov E.R., Karimov D.D. Evaluation of the role of polymorphic locus of RS1138272 *GSTP1* gene in the development of complications in patients with chronic bronchitis // European Journal of Medicine. 2018. Vol.5, №1. P.50–55. <https://doi.org/10.13187/ejm.s.b.2018.1.50>
52. Кобырина Г.Ф., Янбаева Д.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и P1 у больных с муковисцидозом и хроническими заболеваниями дыхательной системы // Генетика. 2004. Т.40, №3. С.401–408.
53. Marson F.A.D.L., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Polymorphisms in the glutathione pathway modulate cystic fibrosis severity: a cross-sectional study // BMC Medical Genetics. 2014; Vol.15. P.27. doi: 10.1186/1471-2350-15-27
54. Lima C.S.P., Ortega M.M., Marson F.A.L., Zulli R., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil // J. Bras. Pneumol. 2012. Vol.38, №1. P.50–56. doi: 10.1590/S1806-37132012000100008
55. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. №3. С.50–68.
56. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т.63, №10. С.658–660. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>
57. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C., Nikolaidis N. Glutathione-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Hippokratia. 2013. Vol.17, №4. P.363–367.
58. Wang X., Li W., Liu W., Cai B., Cheng T., Gao C., Mo L., Yang H., Chang L. *GSTM1* and *GSTT1* Gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population // Gene. 2014; Vol.533, №1. P.48–51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.004>
59. Manar M.H., Brown M.R., Gauthier T.W., Brown L.A. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia // J. Perinatol. 2004. Vol.24. P.30–35. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211020>
60. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics // Curr. Opin. Genet. Dev. 2009. Vol.19. P.279–282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>

REFERENCES

1. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk Kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (61):31–35 (in Russian). [https://doi: 10.12737/21436](https://doi.org/10.12737/21436)
2. Misernitsky Yu.L. Clinical aspects of the evolution of chronic bronchopulmonary pathology: realities and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(4):248–250 (in Russian). [https://doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018](https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018)
3. Baranov V.S., editor. The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009 (in Russian).
4. Spitsyn V.A., Makarov S.V., Pai G.V., Bychkovskaya L.S. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics. *Vavilov Journal of genetics and breeding* 2006; 10(1):97–105 (in Russian).
5. Leonov D.V., Ustinov E.M., Dereviannaya V.O., Kislitsky V.M., Samsonova S.K., Alatorseva M.E., Markelova A.N., Vysotskaya V.V., Churikova T.S., Trofimkina Yu.V., Mayorova A.O., Leikam S.E., Antipenko D.V., Mikhailovsky A.I., Grigoriev D.A., Borodin P.E., Borodin E.A. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amur Medical Journal* 2017; (2):62–67 (in Russian). [https://doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67](https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67)
6. 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 Russian). [https://doi:10.25557/2073-7998.2019.02.24-34](https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34)
7. Bochkov N.P. Ecological genetics of the human. *Ecological genetics* 2003; 1(1):16–21 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/ecogen1016-21>
8. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>
9. Belyaeva E.V., Yershova O.A. Polymorphism of gene glutathion-S-transferase Pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region. *Acta Biomedica Scientifica* 2016; 1(5):165–169 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/23418>
10. Feero W.G., Gutmacher A.E. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics. *Acad. Pediatr.* 2014; 14(1):14–22 doi: 10.1016/j.acap.2013.06.008
11. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>
12. Mannervik B., Awasthi Y. C., Boardt Ph. G., Hayes J.D., Di Ilio C., Ketterer B., Listowsky I., Morgenstern R., Muramatsu M., Pearson W.R., Pickett C. B., Sato K., Widersten M., Wolf C.R. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem. J.* 1992; 282(Pt 1):305–308. [https://doi: 10.1042/bj2820305](https://doi.org/10.1042/bj2820305)
13. Kenneth D.T., Danyelle M.T. Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification. *Drug Metab. Rev.* 2011; 43(2):179–193. [https://doi:10.3109/03602532.2011.552912](https://doi.org/10.3109/03602532.2011.552912)
14. Tew K.D., Manevich Y., Grek C., Xiong Y., Uys J., Townsend D.M. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51(2):299–313. [https://doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013)
15. Setko N.P., Bulycheva E.V. Modern aspects of searching markers of sensitivity under the action of environmental factors on the human (overview). *Orenburgskiy Meditsinskiy Vestnik* 2017; 5(4):4–16 (in Russian).
16. Fetisova I.N., Mezinsky S.S., Chasha T.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2014; 19(4):50–58 (in Russian).
17. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasí F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H., Pallardó F.V. Nuclear glutathione. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3304–3316. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.005>
18. Daurova L.V., Bittueva M.M., Bogotova Z.I., Dzhambetova P.M., Paritov A.Yu., Gidova E.M., Handokhov T.Kh., Sitnikov M.N. Variability in the *GSTP1* gene in patients with breast cancer in Kabardino-Balkaria. *Modern problems of science and education* 2016; 6 (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25831>
19. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. 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* 2012 (2):7–17. <https://doi.org/10.1134/S2079059712010091>
20. Luzina F.A., Doroshilova A.V., Smirnov V.Yu., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., Kolbasko A.V. 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. *Medicine in Kuzbass* 2017; 16(4):18–23 (in Russian).
21. Kaz'mina N.V. Patterns of changes in the metabolism of lymphocytes, lung tissue and gene polymorphism in patients with lung cancer: abstract of PhD thesis (Biol.). Irkutsk; 2010 (in Russian).

22. Carlsten C., Sagoo G.S., Frodsham A.J., Burke W., Higgins J.P. Glutathione S-Transferase M1 (*GSTM1*) Polymorphisms and Lung Cancer: A Literature-based Systematic HuGE Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(7):759–774. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm383>
23. Nikolaev V.M., Ivanova F.G., Chirikova N.K., Aleksandrova E.N., Grigoreva L.V., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A. Study of *GSTT1* and *GSTM1* genes polymorphism in lung cancer patients and healthy controls in the Republic of Sakha (Yakutia). *Fundamental research* 2014; (11-9):1949–1953 (in Russian). Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35875>
24. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Schwartz A.G. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26(2):395–401. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh326>
25. Rusinova G. G., Azizova T. V., Vyazovskaya N. S., Glazkova I. V. Gur'yanov M. Yu., Osovets S. V. Role of Gene Polymorphisms of Phase II of Xenobiotic Biotransformation from Families of Glutathione-S-Transferase and N-Acetyltransferase in Susceptibility to Lung Cancer Among Mayak Workers. *Radiation biology. Radioecology* 2014; 54(4):350–359 (in Russian). doi: 10.7868/S0869803114040109
26. Alimova Y.B., Zhelenina L.A., Galustyan A.N., Korostovtsev D.S., Ivashchenko T.E. Genetic heterogeneity and phenotypes of bronchial asthma in children. *Clinical Practice in Pediatrics* 2012; 7(6):14–18 (in Russian).
27. Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M., Teramoto S., Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280(6):L1189–L1195. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189>
28. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat. Res.* 2000; 464(1):65–76. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(99\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(99)00167-9)
29. Dedkov A.A., Bogomazov A.D., Ivanov V.P., Polonikov A.V., Bulgakova I.V., Kupriyanova Ya.S. Study of connection between polymorphism Ile105Val of the *GSTP1* gene and risk of atopic bronchial asthma at children of Kursk region. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2011; 1:31–35 (in Russian).
30. Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Kuznetsova M.S., Nagovitsyna E.B. Association of Ile105Val and Ala114Val *GSTP1* polymorphisms in children with chronic bronchopulmonary diseases. In: Proceedings of XVII International Congress "Evidence-based medicine is the foundation of modern healthcare". Khabarovsk: IPKSZ; 2018:71–72 (in Russian).
31. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C. *GSTP1* and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122(4):418–424. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307459>
32. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Kutlina T.G., Valova Y. V., Idiyatullina E.F. Analysis of the association of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with bronchial asthma and peculiarities of its course. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2017; 24(3):71–75 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-71-75>
33. Shagalina A.U., Seleznyeva L.I., Khamidullina S.G., Mukhammadiyeva G.F., Bakirov A.B. Association study of polymorphisms of glutathion-s-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1*) with bronchial asthma in Bashkortostan. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana= Medical Bulletin of Bashkortostan* 2012; 7(1):98–102 (in Russian).
34. Vasilos L.V., Kyrstya O.N., Ivashchenko T.E., Kozhokaru A.N., Aseyev M.V., Arama M.G., Horodishtyanu-Banuh A.I., Savoskina D.V. Polymorphism in genes encoding xenobiotic-metabolizing enzymes (*GSTM1* and *GSTT1*) and the risk of asthma onset in moldovan and other ethnic groups: a meta-analysis. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal.* 2014; 1:39–44 (in Russian).
35. Baranov V.S., Ivashenko T.E., Lavrova O.V., Fedoseev G.B. Some genetic aspects of atopic bronchial asthma development. *Medicinskaâ genetika* 2008; 7(10):3–13 (in Russian).
36. Kuropatenko M.V., Ivaschenko T.E., Galustian A.N., Zhelenina L.A. The contribution of gene polymorphism of the xenobiotic detoxication system to the development of bronchial asthma phenotypes in childhood. *Meditinskiiy zhurnal* 2016; 16(2):72–81 (in Russian).
37. Ostankova Yu.V., Ivashchenko T.E., Baranov V.S., Lavrova O.V. Comparative analysis of the complex of genes involved in the development of bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya* 2015; 17(3S):71–72 (in Russian).
38. Castro M., Ferreira J., Sarmiento D., Carvalho C., Matos A., Bicho M. *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms in bronchial asthma. *ERJ Open Research* 2019; 5(Suppl.2):PP230. <https://doi.org/10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP230>
39. Bezrukov L.A., Koloskova E.K., Galushchinskaya A.V. Bronchial hypersensitivity in children with the neutrophilic phenotype of bronchial asthma and *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphism. *Klinicheskaya Meditsina* 2014; 92(9):51–53 (in Russian).
40. Galuschinskaya A.V. The risk of neutrophilic bronchi inflammation developing among children affected by bronchial asthma and deletion polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* genes. *Modern problems of science and education* 2014;

2 (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12298>

41. Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Genetics of atopy: current state. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* 2006; 10(3):492–503 (in Russian).

42. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Burduk Y.V., Zagidullin Sh.Z., Victorova T.V. Association of the genes involved in xenobiotic and antioxidant metabolism pathways with development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicinskâ genetika* 2013; 12(8):32–42 (in Russian).

43. Nevzorova V.A., Vakhrusheva S.E., Tilik T.V., Isaeva M.P. Polymorphism of *GSTP1* and *EPHX1* genes in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease stages I and II. *Russian Pulmonology* 2013; (1):32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37>

44. Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M., Kashem R.A., Abu Rahma R.M. Genetic polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Crit. Care* 2009; 24(3):7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.004>

45. Hu G., Zhou Y., Hu J., Shi Z., Ran P., Yao W., Li B. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12(12):1474–1481.

46. Mehrotra S., Sharma A., Sharma J.K., Kumar S., Kar P., Sardana S. Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene LOCI in COPD. *Int. J. Immunogenet.* 2010; 37(4):263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00918.x>

47. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. Association of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Biochem. Genet.* 2010; 48(7-8):647–657. <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9346-z>

48. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S., Zagidullin Sh. Z., Victorova T. V. 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(5):850–858 (in Russian).

49. Akhmadishina L.Z., Korytina G.F., Kochetova O.V., Viktorova T.V. Gene (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*) – environment interactions analysis in occupational chronic bronchitis. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2015; (5): 507–516. <https://doi.org/10.1134/S2079059715050020>

50. Zakharenkov V.V., Gafarov N.I., Panev N.I., Kucher A.N., Freydn M.B., Rudko A.A., Yadikina T.K., Kazitskaya A.S. Distribution of biochemical and molecular-genetic markers of genes in workers of coal mining enterprises of Kuzbass region suffering from chronic dust bronchitis. *Acta Biomedica Scientifica* 2012; (1):93-97 (in Russian).

51. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kutlina T.G., Valova Y.V., Kudoyarov E.R., Karimov D.D. Evaluation of the role of polymorphic locus of RS1138272 *GSTP1* gene in the development of complications in patients with chronic bronchitis. *European Journal of Medicine*. 2018; 5(1): 50–55. <https://doi.org/10.13187/ejm.s.b.2018.1.50>

52. Korytina G.F., Yanbaeva D.G., Victorova T.V. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and P1 in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2004; 40(3):401–408 (in Russian).

53. Marson F.A.D.L., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Polymorphisms in the glutathione pathway modulate cystic fibrosis severity: a cross-sectional study. *BMC Medical Genetics* 2014; 15:27. doi: 10.1186/1471-2350-15-27

54. Lima C.S.P., Ortega M.M., Marson F.A.L., Zulli R., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38(1):50–56. doi: 10.1590/S1806-37132012000100008

55. Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of bronchopulmonary dysplasia development. *Neonatology: news, opinions, training* 2015; 3:50–68 (in Russian).

56. Mezhtinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Kharlamova N.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. The polymorphism of detoxification system genes in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63(10):658–660 (in Russian). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>

57. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C., Nikolaidis N. Glutathione-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Hippokratia* 2013; 17(4):363–367.

58. Wang X., Li W., Liu W., Cai B., Cheng T., Gao C., Mo L., Yang H., Chang L. *GSTM1* and *GSTT1* Gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population. *Gene* 2014; 533(1):48–51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.004>

59. Manar M.H., Brown M.R., Gauthier T.W., Brown L.A. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2004; 24:30–35. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211020>

60. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19:279–282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>

Информация об авторах:

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evseeewa@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeewa@yandex.ru

Elena B. Nagovitsyna, MD, PhD (Med.), Leading staff scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 10.02.2020
Принята к печати 24.02.2020

Received February 10, 2020
Accepted February 24, 2020