

УДК 616-056.7-053.2:575:577.152.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний

Т.А. Шуматова, Д.В. Коваленко

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;

Генетическому статусу человека в настоящее время отводится важнейшая роль в патогенезе, диагностике и терапии различных заболеваний. Наиболее важными генетическими факторами, которым уделяется большое внимание, являются гены семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs). Гены семейства глутатион-S-трансфераз относятся ко второй фазе детоксикации ксенобиотиков, и их измененная активность приводит к развитию многих патологических состояний. Наиболее полиморфными считаются GSTM, GSTT, GSTP. В настоящей статье рассмотрены вопросы участия полиморфных GSTs в развитии инфекционных, аллергических и онкологических заболеваний, нарушении репродуктивной системы, а также в развитии болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: гены детоксикации ксенобиотиков, глутатион-S-трансферазы, ферменты

Поступила в редакцию 08.10.2021. Получена после доработки 21.10.2021. Принята к печати 15.11.2021.

Для цитирования: Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Для корреспонденции: Коваленко Дарья Вадимовна – ассистент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-4852-6103; e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases

T.A. Shumatova, D.V. Kovalenko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: The genetic status of a person is currently assigned a major role in the pathogenesis, diagnosis and treatment of various diseases. The most important genetic factors that have been attached great importance to are the genes of the glutathione-S-transferase family (GSTs). The genes of the glutathione-S-transferase family belong to the second phase of detoxification of xenobiotics and their altered activity leads to the development of many pathological conditions. GSTM, GSTT, GSTP are considered to be the most polymorphic. The issues of the participation of polymorphic GSTs in the development of infectious, allergic and oncological diseases, disorders of the reproductive system, as well as in the development of Alzheimer's disease are discussed in the article.

Keywords: genes for detoxification of xenobiotics, glutathione-S-transferase, enzymes

Received 08 October 2021; Revised 21 October 2021; Accepted 15 November 2021

For citation: Shumatova T.A., Kovalenko D.V. The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-16-20

Corresponding author: Daria V. Kovalenko, Assistant at the Institute of Pediatrics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4852-6103; e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Проблема ранней диагностики мультифакториальных заболеваний не решена до настоящего времени. Это обусловлено сложностью механизмов реализации наследственной предрасположенности, участием в процессе генетических и эпигенетических факторов [1]. Внедрение в практику высокотехнологических способов анализа генома человека открыло возможности для ранней диагностики наследственных болезней и заболеваний с генетической предрасположенностью. Генами предрасположенности называются гены, полиморфизмы которых не оказывают негативного влияния на жизнь человека, однако под воздействием неблагоприятных факторов они могут привести к развитию заболевания [2].

Существует несколько вариантов генов предрасположенности: «гены-триггеры», гены «внешней среды» и гены клеточных рецепторов. Гены «внешней среды» принимают участие в процессах деградации, детоксикации и выведении ксенобиотиков [3]. Возможные реакции организма на разнообразные факторы окружающей среды и уровень их биотрансформации определяют полиморфизмы генов «внешней среды». При сочетаниях полиморфизмов нескольких генов, обеспечивающих детоксикацию, возрастает вероятность патологического состояния или заболевания. Изучение генов предрасположенности перспективно для клинической практики, имеет профилактическую направленность, позволяет оценить риск развития заболевания.

Установлено, что от активности системы детоксикации ксенобиотиков зависит результат влияния на организм человека многих эпигенетических воздействий [4]. К ксенобиотикам относятся различные и сторонние для организма вещества, а именно: лекарственные средства, пищевые добавки, промышленные и сельскохозяйственные яды, никотин и алкоголь [5]. Система их детоксикации включает в себя три фазы. Во время первой фазы происходит идентификация и активация ксенобиотических субстратов с участием системы цитохрома P450, в результате чего образуются опасные для клеток активные промежуточные метаболиты [6]. Во время второй фазы, благодаря участию глутатионтрансфераз, происходит нейтрализация опасных активных метаболитов с образованием водорастворимых нетоксических соединений, которые выводятся во время третьей фазы через органы выделения [7].

Ферментами II фазы детоксикации ксенобиотиков являются глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующие конъюгацию глутатиона с разнообразными субстратами экзогенного и эндогенного происхождения. Результатом этого процесса становится образование гидрофильных нетоксичных соединений, которые в последствии могут быть метаболизированы и выведены из клетки [8]. У человека выделяют 4 класса GST: α (GSTA), μ (GSTM), θ (GSTT) и π (GSTP). Экспрессия GST начинается в различных тканях уже на ранних стадиях эмбрионального развития [9]. Установлена связь между полиморфизмами генов, контролирующих синтез GST, и изменением функциональной активности вырабатываемых ферментов. [10].

В наибольшей степени изучены следующие классы GST: GSTM, GSTT, GSTP [11]. Известно, что ген *GSTM* локализован на длинном плече хромосомы 1 (1p13.3). В результате протяженной делеции образуется «нулевой» генотип гена *GSTM1*, продукт которого обладает пониженной активностью и широко распространен среди различных популяций [12].

Ген *GSTT1* локализуется на хромосоме 22 (22q11.2). Существует 2 аллельных варианта *GSTT1*: с нормальной активностью и с нулевым генотипом. Обнаружена взаимосвязь между сниженной способностью к метаболизму канцерогенов и носительством «нулевого» генотипа гена *GSTT1* [12, 13].

Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу P1, картирован на хромосоме 11 (11q13). Заменой нуклеотидов в положениях 313 и 341 в гене *GSTP1* обусловлено наличие трех различных изоформ вырабатываемого фермента. У гена с нормальной активностью в положении 105 находится изолейцин и аланин в положении 114. Две другие изоформы гена являются мутантными, они обладают сниженной функциональной активностью. В первом случае в положении 105 присутствует валин и аланин в 114, во втором варианте валин содержится и в 105, и в 114 положениях [14].

Изменение активности GST способствует нарушению равновесия между ферментами первой и второй фаз детоксикации, что нарушает антиоксидантную

защиту тканей и биологических жидкостей, способствует активации оксидативного стресса, накоплению в организме экзогенных токсических веществ и опасных эндогенных метаболитов [15]. Имеются также данные об участии GST в развитии ряда патологических процессов.

В 2010 году проведено комплексное исследование, в котором участвовали 172 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет [16]. Установлено, что у детей – носителей двойных делеций *GSTM1-GSTT1*, повышен риск развития злокачественных новообразований центральной нервной системы [16].

Обнаружено, что при поверхностном раке мочевого пузыря, имеющем полиморфный маркер *A313G* гена *GSTP1*, отмечается раннее появление рецидивов заболевания [17]. Этот же маркер указывает на предрасположенность к развитию лимфогенного метастазирования у пациентов с инвазивной формой этого рака [17]. У лиц с генотипом *GSTP1 Ile105Val* появляется также повышенный риск образования злокачественной меланомы кожи [18].

В 2008 году в Индии проведено исследование, согласно которому у детей с «нулевым» генотипом *GSTM1* отмечается повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [19]. Метаанализ показал связь между вариантами *GSTM1* и *GSTT1* и риском развития ОЛЛ в детском возрасте [20]. При этом корреляции между полиморфизмом *GSTP1 Ile105Val* и риском возникновения ОЛЛ у детей не наблюдалось [20]. Однако хорошо известно, что у людей, страдающих хроническим миелолейкозом, полиморфизм этого гена встречается значительно чаще [21]. Несмотря на очевидную взаимосвязь полиморфизмов генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков и онкологических заболеваний, влияние *GSTM1* и *GSTT1* не столь однозначно [22]. Исследования показали более низкую выживаемость у женщин с эпителиальным раком яичников и «нулевым» генотипом *GSTT1* и *GSTM1*, и предрасположенность к большему риску смерти по сравнению с другими генотипами [23, 24].

Наличие полиморфизмов генов II фазы детоксикации ксенобиотиков определяет повышенный риск инфекционных заболеваний и выраженность эффекта от антибактериальной терапии. Инфекционный эндокардит при протезировании клапанов сердца чаще возникает у пациентов с гетерозиготным генотипом *GSTP1 Ile105Val* [25]. Установлена взаимосвязь между генотипами GST и вероятностью возникновения пневмоний и их осложнений. Так, у лиц с тяжелой гнойной травмой и перитонитом реже развивается пневмония при генотипе *GSTM1+* и *GSTT1+*. Однако пневмония осложняла течение заболевания у пациентов с генотипами *GSTT1 + GSTM1 0/0* [26]. В исследовании, посвященном анализу применения различных групп антибактериальных препаратов при лечении внебольничной пневмонии, было показано, что у носителей гомозиготного варианта *GSTP1* с нормальной функциональной активностью высоко эффективно применение

амоксциллина/клавуланата, при лечении осложненных форм пневмоний данные пациенты хорошо отвечают на терапию левофлоксацином. Однако данные пациенты хуже реагируют на лечение антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов, в то время как применение данной группы лекарственных средств у больных с полиморфными формами *GSTP1* принесло положительный эффект от проводимой терапии [27].

Гены семейства GST принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы у детей [28-31]. Генетически детерминированные дефекты системы детоксикации ксенобиотиков могут оказывать значительный эффект на развитие бронхиальной астмы, протекающей в форме ограниченного аллергического воспаления респираторного тракта, у детей как с отягощенным, так и неотягощенным наследственным анамнезом [29].

И.С. Сардарян [30] исследовал фенотипические особенности бронхиальной астмы у пациентов с аллельными полиморфизмами генов *GSTM1*, *GSTT1*, эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE). В результате было выдвинуто предложение считать ассоциацию генотипов *GSTT1*+*GSTM1*+ с полиморфизмом II по гену ACE протективной, так как данная ассоциация снижает риск развития бронхиальной астмы у детей в 7 раз [30]. В тоже время, ассоциация генотипов *GSTT1* и *GSTM1* в 5 раз увеличивала риск развития бронхиальной астмы у детей по сравнению с общей популяцией [30]. Согласно другому исследованию у детей с изолированной бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом не найдено данных, подтверждающих влияние полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* на атопию [31].

Гены семейства GST воздействуют на функционирование органов репродуктивной системы [32, 33]. Мужчины, страдающие бесплодием, имеют генотип дикого типа и мажорный аллель полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* [32]. У женщин с бесплодием в 1,5 раза чаще выявляются «нулевые» аллели генов *GSTT1-0*/*GSTM1-0*, а у носительниц «мутантного гена» *GSTM1-0*/*GSTT1-0* отмечено повышение концентрации ретинола и снижение уровня магния [33].

Опубликованный в 2016 году метаанализ, в котором оценивались ассоциации между полиморфизмами *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и болезнью Альцгеймера, показал, что «нулевой» генотип *GSTM1* и полиморфизм *GSTP1 Ile105Val* связаны с повышенным риском данного заболевания [34].

Zhang et al. [35] провели большое исследование, в котором были обнародованы интересные данные, свидетельствующие об участии GST в развитии назального и колоректального полипоза. Оказалось, что «нулевой» генотип *GSTT1* повышает, а изоформа *GSTP1 Ile105Val* снижает восприимчивость к назальному полипозу.

Filonzi et al. [36] изучали систему GST при атрезии пищевода у новорожденных детей. Авторы предположили, что атрезия возникает в результате aberrантного взаимодействия ксенобиотиков и генов, участвующих

в процессах детоксикации на раннем этапе эмбрионального развития. Обнаружено, что «нулевой» генотип *GSTM1* снижает каталитическую активность в тканях, подвергшихся воздействию околоплодных вод, а неэффективная детоксикация является пусковым механизмом, изменяющим пролиферацию и апоптоз клеток при разделении кишечника и трахеи [36]. Эти данные согласуются с другой линией доказательств, согласно которым риск возникновения врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы выше у детей с «нулевыми» генотипами *GSTM1* и *GSTT1*, при том, что их родители испытывали токсические влияния окружающей среды [37]. Получены также твердые доказательства значения «нулевого» генотипа *GSTT1* матери на появление врожденных пороков развития у ребенка [38].

Таким образом, выяснение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков – перспективное направление в исследовании патогенеза мультифакториальных заболеваний, имеет важное клиническое значение и представляет новую перспективу развития профилактического направления в медицине. Неоднозначность ряда работ свидетельствует о необходимости продолжения изучения проблемы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература/Reference

1. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты поиска маркеров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор). *Оренбургский медицинский вестник*. 2017;5(4):4–16. [Setko NP, Bulycheva EV. Modern aspects of the search for markers of sensitivity under the influence of factors habitat on the human body (review). *Orenburg medical bulletin*. 2017;5(4):4–16 (In Russ).]
2. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. [Baranov VS, editor. *Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine*. St. Petersburg.: Publishing house of NL, 2009 (In Russ).]
3. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека. *Экологическая генетика*. 2003;1(1):16–21. [Bochkov NP. Human Ecological Genetics. *Ecological Genetics*. 2003;1(1):16–21 (In Russ).]
4. Баранов В.С., Баранова У.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика; 2000. [Baranov VS, Baranova UV, Ivaschenko TE, Aseev MV. *Human genome and genes for "predisposition". Introduction to Predictive Medicine*. St. Petersburg.: Intermedica; 2000 (In Russ).]
5. Гришина И.П. Негативное воздействие ксенобиотиков на человека. В сборнике: Концепции современного образования: вопросы теории и практики. Сборник научных трудов. Казань. 2020:188–93. [Grishina I.P. The negative impact of xenobiotics on humans. In the collection: Concepts of modern education: theory and practice. Collection of scientific papers. Kazan. 2020: 188–93 (In Russ).]
6. Очиллов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020;1 (29):65–8. [Ochilov AK, Musaeva DM.

- Features of the CYP2C19 gene for individualization of pharmacotherapy. *A new day in medicine*. 2020;1 (29): 65–8 (In Russ).]
7. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012; 33:656–68.
 8. Tew KD, Townsend DM. Glutathione-S-transferases as determinants of cell survival and death. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012; 17:1728–37.
 9. Herr S, Bettenorf H, Denschlag D, et al. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphism are associated with the occurrence of uterine leiomyoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006; 274:367–71.
 10. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(4): 50–8. [Fetisova IN, Mezinsky SS, Chasha TV, Ratnikova SYu, Fetisov NS. System gene polymorphism detoxification. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2014;19(4):50–8 (In Russ).]
 11. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830(5):3267–88. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>
 12. Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA 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.
 13. Брагина Е.Ю. Анализ роли полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы и туберкулеза у жителей г. Томска. *Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием*. 2006;1:440–43. [Bragina EYu. Analysis of the role of gene polymorphism of xenobiotic metabolism enzymes in the development of bronchial asthma and tuberculosis in residents of Tomsk. *Medico-biological aspects of multifactorial pathology: materials of the Russian scientific-practical conference with international participation*. 2006; 1:440–43 (In Russ).]
 14. Tiis RP, Osipova LP, Churkina TV. 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):864–70. doi: 10.1134/S2079059716070133.
 15. Hemmingsen A, Fryer AA, Hepple M, Strange RC, Spiteri MA. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105-->Val105 and Ala114-->Val114 substitutions using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma. *Respiratory Research*. 2001;2(4):255–60. doi: 10.1186/rr64.
 16. Сальникова Л.Е., Зелинская Н.И., Белопольская О.Б., Асланян М.М., Рубанович А.В. Ассоциативное исследование генов детоксикации ксенобиотиков и репарации у детей со злокачественными новообразованиями мозга. *Acta Naturae*. 2010; 2(4):65–73. [Salnikova LE, Zelinskaya NI, Belopolskaya OB, Aslanyan MM, Rubanovich AV. An associative study of genes for detoxification of xenobiotics and repair in children with malignant neoplasms of the brain. *Acta Naturae*. 2010;2(4):65–73 (In Russ).]
 17. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Викторова Т.В., Измайлова С.М., Ахмадишина Л.З., Сафиуллин Р.И., Загитов А.Р., Мустафин А.Т., Урманцев М.Ф., Кутлиаров Л.М., Ногманова В.А. Ассоциативное исследование вклада полиморфных локусов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии рецидива и лимфогенного метастазирования рака мочевого пузыря. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):208–13. [Pavlov VN, Izmailov AA, Victorova TV, Izmailova SM, Akhmadishina LZ, Safiullin RI, Zagitov AR, Mustafin AT, Urmantsev MF, Kutliyarov LM, Nogmanova VA. Associative study of polymorphic loci of xenobiotics detoxication genes contribution to bladder cancer recurrence and lymphagenic metastasis. *Bashkortostan medical journal*. 2013;8(2):208–13 (In Russ).]
 18. Lei Z, Liu T, Li X, Xu X, Fan D. Contribution of glutathione S-transferase gene polymorphisms to development of skin cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):377–86.
 19. Suneetha KJ, Nancy KN, Rajalekshmy KR, Sagar TG, Rajkumar T. Role of GSTM1 (Present/Null) and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in susceptibility to acute lymphoblastic leukemia among the South Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):733–6.
 20. Zhao T, Ma F, Yin F. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in childhood acute lymphoblastic leukemia risk: an updated meta-analysis. *Minerva Pediatr*. 2018;70(2):185–96. doi: 10.23736/S0026–4946.17.04657–6.
 21. Sailaja K, Surekha D, Rao DN, Rao DR, Vishnupriya S. Association of the GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism with chronic myeloid leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(2):461–4.
 22. Yang X, Long S, Deng J, Deng T, Gong Z, Hao P. Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and their susceptibility to renal cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e63827. doi: 10.1371/journal.pone.0063827.
 23. Carron J, Brito AB, Torelli AC, Oliveira C, Derchain SF, Lima CS, Lourenço GJ. Association between polymorphisms in xenobiotic detoxification-related genes with prognosis of epithelial ovarian cancer. *Med Oncol*. 2016;33(10):112. doi: 10.1007/s12032–016–0819–8.
 24. Oliveira C, Lourenço GJ, Sagarra RA, Derchain SF, Segalla JG, Lima CS. Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), Theta 1 (GSTT1), and Pi 1 (GSTP1) genes and epithelial ovarian cancer risk. *Dis Markers*. 2012;33(3):155–9. doi: 10.1155/2012/497692.
 25. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А. Полиморфизмы генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и риск развития инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина*. 2016;94(8):596–601. [Maltseva NV, Laputenko TA, Lykova OF, Gorbatsky YaA. Polymorphisms of genes of enzymes of the xenobiotic detoxification system and the risk of developing infective endocarditis. *Clinical medicine*. 2016;94(8): 596–601 (In Russ).]
 26. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В., Харламова И.В., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Порошенко Г.Г., Рубанович А.В. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. *Общая реаниматология*. 2008;4(6):9–15. [Salnikova LY, Smelaya TV, Moroz VV, Golubev AM, Ponasenkov Nh, Khomenko RV, Kharlamova IV, Lapteva NS, Kuznetsova GI, Poroshenko GG, Rubanovich AV. Xenobiotic Detoxification Genes and Their Role in the Development of Pneumonia. *General Reanimatology*. 2008;4(6):9–15 (In Russ).]
 27. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):5–12. [Moroz VV, Brave TV, Golubev AM, Salnikova LYe. Genetics and Critical Care Medicine: From Theory to Practice. *General resuscitation*. 2012;8(4):5–12 (In Russ).]
 28. 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;7(6):14–8. [Alimova YB, Zheleznina LA, Galustyan AN, Korostovtsev DS, Ivashchenko TE. Genetic heterogeneity and phenotypes of bronchial asthma in children. *Practical issues of pediatrics*. 2012;7(6): 14–8 (In Russ).]
 29. 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;16(2):72–81. [Kuropatenko MV, Ivaschenko TE, Galustyan AN, Zhelenina LA. Contribution of gene polymorphism of the xenobiotic detoxification system to the formation of phenotypes of bronchial asthma in childhood. *Medical academic journal*. 2016;16(2):72–81 (In Russ).]
30. Сардарян И.С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). СПб.; 2009. [Sardaryan IS. *Phenotypic features of bronchial asthma in children with various allelic polymorphisms of genes "predisposition"* (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). St. Petersburg; 2009 (In Russ).]
31. Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Щеголева О.В., Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П. Анализ полиморфизма генов интерлейкина – 13 и системы детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;1(47):63–5. [Bakhaev DV, Stenkova AM, Ivanova YuV, Shchegoleva OV, Proseкова EV, Rasskazov VA, Isaeva MP. Analysis of interleukin-13 gene polymorphism and xenobiotic detoxification system in children with allergic pathology. *Pacific Medical Journal*. 2012;1(47):63–5 (In Russ).]
32. Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Дашиев Б.Г., Байрова Т.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфных маркеров гена GSTP1 с бесплодием у мужчин. *Урология*. 2019;6:38–42. [Kurashova NA, Belyaeva EV, Ershova OA, Dashiev BG, Bairova TA, Kolesnikova LI. Association of polymorphic markers of the GSTP1 gene with infertility in men. *Urology*. 2019;6:38–42 (In Russ).] doi:https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.2.50–54
33. Лабыгина А.В., Ступко Е.Е., Вяткина И.С., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Особенности метаболизма и полиморфизм генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013;7–5(14): 70–4. [Labygina AV, Stupko EE, Vyatkina IS, Sutura LV, Kolesnikova LI. Features of metabolism and polymorphism of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in women with infertility. *International research journal*. 2013;7–5(14):70–4 (In Russ).]
34. Wang M, Li Y, Lin L, Song G, Deng T. GSTM1 Null Genotype and GSTP1 Ile105Val Polymorphism Are Associated with Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1355–64. doi: 10.1007/s12035-015-9092-7.
35. Zhang Y, Zhang H, Lin P, Zhang G. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polypsis. *Biosci Rep*. 2019; 39(1):BSR20181226. doi: 10.1042/BSR20181226.
36. Filonzi L, Magnani C, de' Angelis GL, Dallaglio S, Nonnis Marzano F. Evidence that polymorphic deletion of the glutathione S-transferase gene, GSTM1, is associated with esophageal atresia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(9):743–7. doi: 10.1002/bdra.20715.
37. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L, Pulignani S, Gianicolo EA, Botto N, Picano E, Andreassi MG. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1625–31.
38. Gordeeva LA, Voronina EN, Sokolova EA, Ermolenko NA, Gareeva JV, Sutulina IM, Simonova TA, Filipenko ML, Glushkov AN. Association GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. *Prenat Diagn*. 2013;33(11):1095–101. doi: 10.1002/pd.4204.