

синтез α - и β -субъединиц IL12, структурных α -спиралей IL13 в формировании предрасположенности к ХОБЛ и прогрессировании заболевания. Установлено, что полиморфные варианты генов IL12A (rs568408, rs2243115) и IL13 (rs20541) являются маркерами риска развития ХОБЛ в популяции татар, а также ассоциированы с показателями функции внешнего дыхания, отражающими прогрессирование обструкции дыхательных путей при ХОБЛ.

Исследование проведено в рамках НИР № АААА-А21-121011990119-1 «Молекулярная организация генома человека, технологии его исследования и механизмы фармакологической регуляции функционирования в норме и при патологии»; исследование частично поддержано мегагрантом Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595 «Разработка высокопроизводительных вычислительных инструментов для комплексного анализа мультиомиксных данных и развития персонализированной медицины», биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
2. A.A. Yarilin. Immunology [Student's Book] / A.A. Yarilin. - GEOTAR-Media, 2010. - 752 p.
3. Association between the interleukin-13 gene and development of chronic obstructive pulmonary disease in southern Chinese Han population: a case-control study / Y. Gong, G.C. Shi, H.Y. Wan [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). - 2013. - V. 126, No. 23. - P. 4403-4408. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130225
4. Association of Interleukin-12A rs568408 with Susceptibility to Asthma in Taiwan/ T.C. Shen, C.W. Tsai, W.S. Chang [et al.] // Sci. Rep. - 2017. - V. 7, No. - P. 3199. doi: 10.1038/s41598-017-03523-0.
5. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population/ T. Chen, W. Liang, L. Gao [et al.] // Hum. Immunol. - 2011. - V. 72, No. 7. - P.603-606. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.018.
6. Association of the IL-13 polymorphisms rs1800925 and rs20541 with chronic obstructive pulmonary disease risk: An updated meta-analysis/ N. Liao, H. Zhao, M.L. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2017. - V. 96, No. 47. - P. e8556. doi: 10.1097/MD.0000000000008556.
7. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber // Allergy. - 2020. - V. 75. - No. 1. - P. 54-62. doi: 10.1111/all.13954.
8. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema/ A.D. Doyle, M. Mukherjee, W.E. LeSuer [et al.] // Eur. Respir. J. - 2019. - V. 53. - No. 5. - P.1801291. doi: 10.1183/13993003.01291-2018.
9. Functional polymorphisms in the interleukin-12 gene contribute to cancer risk: evidence from a meta-analysis of 18 case-control studies/ L. Zhou, F. Yao, H. Luan [et al.] // Gene. - 2012. - V. 510, No. 1. - P. 71-77. doi: 10.1016/j.gene.2012.08.019.
10. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ B. Beghé, I.P. Hall, S.G. Parker [et al.] // Allergy. - 2010. - V. 65, No. 4. P. 474-481. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02167.x.
11. Role of interleukin-12 gene polymorphisms in the onset risk of cancer: a meta-analysis/ Y. Zheng, M. Wang, T. Tian [et al.] // Oncotarget. - 2017. - V. 8, No. 18. - P.29795-29807. doi: 10.18632/oncotarget.16080.
12. The Contribution of Interleukin-12 Genetic Variations to Taiwanese Lung Cancer/ M.F. Wu, Y.C. Wang, H.T. Li [et al.] // Anticancer Res. - 2018. - V. 38, No. 11. - P. 6321-6327. doi: 10.21873/anticancer.12989.
13. The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information (US) [Электронный ресурс] / - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
14. The Relationship Between Chemokine and Chemokine Receptor Genes Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility in Tatar Population from Russia: A Case Control Study/ G.F. Korytina, Y.G. Aznabava, L.Z. Akhmadishina [et al.] // Biochem Genet. - 2021. - Jun 6. doi: 10.1007/s10528-021-10087-2. Epub ahead of print.
15. Vignali D.A. IL-12 family cytokines: immunological playmakers/ D.A. Vignali, V.K. Kuchroo // Nat Immunol. - 2012. - V.13, No. 8. P. 722-728. doi: 10.1038/ni.2366.
16. Vitenberga Z. An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense/ Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniševa // Medicina (Kaunas). - 2019. - V. 55, No. 8. - P. 496. doi: 10.3390/medicina55080496.
17. Wang E.Y. Association between single-nucleotide polymorphisms in interleukin-12A and risk of chronic obstructive pulmonary disease / E.Y. Wang, W.B. Liang, L. Zhang // DNA Cell Biol. - 2012. - V. 31, No. 9. - P. 1475-1479. doi: 10.1089/dna.2012.1719.

В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, С.И. Софронова,
А.А. Григорьева, С.А. Федорова

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ *GSTM1* И *GSTT1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.06

УДК 616-006;575

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com, **ФЕДОРОВА Сардаана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.fedorova@s-vfu.ru.

Проведен поиск ассоциаций делеционных полиморфизмов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития рака легких в популяции якутов. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1*, *GSTT1* был проведен в выборках больных раком легкого и контроля. В популяции якутов нами не было найдено статистически значимой связи между нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1* и их комбинациями с риском развития рака легкого. Впервые установлено, что генотип *GSTM1**+/ *GSTT1**0 в группе больных немелкоклеточным раком легкого в якутской популяции встречался в 3,7 раза реже по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: глутатион-S-трансфераза, гены биотрансформации ксенобиотиков, ферменты детоксикации ксенобиотиков, рак легких, изоферменты, делеция.

The search for associations of deletion polymorphisms of the enzyme glutathione-S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* with the risk of developing lung cancer in the Yakut population was carried out. The analysis of polymorphic variants of specific regions of genes *GSTM1*, *GSTT1*

was carried out in the samples of patients with lung cancer and the control group. In the Yakut population, we did not find a statistically significant relationship between the null genotypes *GSTT1* and *GSTM1* and their combinations with the risk of developing lung cancer. It was established for the first time that the genotype *GSTM1* * + / *GSTT1* * 0 in the group of patients with non-small cell lung cancer in the Yakut population was found 3.7 times less frequently than in the control group.

Keywords: glutathione-S-transferase, genes for biotransformation of xenobiotics, xenobiotic detoxification enzymes, lung cancer, isozymes, deletion.

Введение. В структуре онкологической заболеваемости в Якутии рак легкого занимает лидирующие позиции. Ежегодно в республике с населением в 982,1 тыс. чел. раком легкого заболевают приблизительно 400 чел. [1]. Острота проблемы обусловлена не только высокой распространенностью заболевания, но и поздней диагностикой, неудовлетворительными результатами лечения и, как следствие, высокой летальностью.

Согласно литературным данным, развитию рака легких могут способствовать внешние фоновые факторы, такие как: асбест [15], радон [27], мышьяк [28] полициклические ароматические углеводороды [19] и т.д. По мнению многих исследователей, одной из самых главных причин причиной развития рака легкого во всем мире является курение [7,9,24], но при этом онкопатология легких развивается не у всех курильщиков, а только у 5-10% [22]. Табачный дым содержит около 4000 известных химических веществ, установлено, что из них 60 вызывают онкологические заболевания [29]. Эти канцерогенные вещества подвергаются обезвреживанию ферментами системы детоксикации ксенобиотиков, немаловажную роль в этом процессе играют ферменты семейства глутатион-S-трансферазы [16; 26].

Глутатион-S-трансферазы (GST; EC 2.5.1.18) являются ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые катализируют реакцию конъюгации глутатиона с широким рядом неполярных соединений эндогенного и экзогенного происхождения, содержащих электрофильные атомы углерода, серы, азота и фосфора [20]. У человека ферменты GST представлены преимущественно цитозольным семейством, при этом различают восемь классов димерных ферментов, которые классифицируются на основе их аминокислотных последовательностей и субстратной специфичности: α (A), μ (M), π (P), θ (T), σ (S), ω (O), ζ (Z) [25]. Спектр субстратов этих изоферментов частично перекрывается. Так, например, фактически для всех изоферментов GST субстратом является вещество 1-хлоро-2,4-динитробензол, единственным исключением является изофермент *GSTT1*

[23]. Но несмотря на это, изоформы GST проявляют свою специфичность. Так, ферменты класса A преимущественно связываются с гидроперекисью кумола, класса P – с этакриновой кислотой, класса M – с эпоксидами, бензо(а)пиреном, стирол-7,8-оксидом, транс-стильбенксидом, класса T – с эпоксибутаном, этиленоксидом, галометанами и бромистым метилом и т.д. [12].

Предполагается, что нарушения в функционировании ферментов системы детоксикации могут спровоцировать развитие онкологических заболеваний. Для изучения ассоциации с онкологическими заболеваниями особенно интересны два полиморфных гена *GSTT1* и *GSTM1*, имеющих мутацию в виде обширной делеции, которая характеризуется полным отсутствием экспрессии соответствующих форм ферментов. Согласно некоторым литературным источникам, известно, что носители этих мутаций имеют более высокий риск развития онкопатологий [22; 10]. Распространенность нулевых аллелей *GSTM1* и *GSTT1* сильно различается среди разных этнических групп [5].

Цель данного исследования - поиск ассоциаций делеционных полиморфизмов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития рака легких в популяции якутов.

Материал и методы исследования. Данная работа была выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фунда-

ментальных методов исследования» в отделе изучения механизмов адаптации ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

Было обследовано 112 пациентов больных раком легкого. Пациентам был поставлен диагноз рак легких на основании гистопатологического исследования. Гистологические типы рака легких включали немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого и аденокарциному легкого. Другие типы рака легких включали: крупноклеточную карциному, мезотелиому и карциноид бронхов и т.д. В качестве контрольной группы было исследовано 65 людей без признаков онкологических и предонкологических или каких-либо хронических или острых воспалительных заболеваний. Обязательным было получение информированного согласия респондентов на исследование (согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП №49 от 25.03.2018 г.).

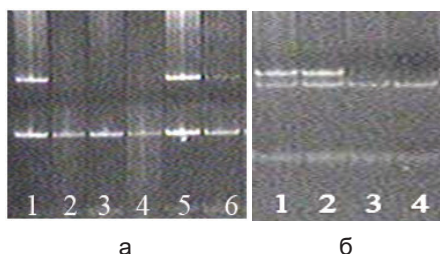
В табл. 1 указана общая характеристика исследованных групп. Согласно анкетным данным больные раком легкого почти все являются курильщиками с большим стажем, из них только 15 чел. (13,4%) некурящих. По сравнению с больными лица контрольной группы имели большую долю некурящих лиц – 23 чел. (35,4%). Пациенты были разделены на три группы согласно гистологическому типу опухоли.

Венозную кровь брали натощак из локтевой вены. ДНК выделяли с помощью стандартного метода фенольно-хлороформной экстракции [14]. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1*, *GSTT1* проводился с использованием методов полимеразной цепной реак-

Таблица 1

Характеристика контрольной группы и больных раком легких по гистологическому типу

Группа	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	n	Возраст X * SD
Все пациенты	84 (75,0)	28 (25,0)	112	59,99±0,80
Немелкоклеточный рак легкого	43 (76,8)	13 (23,2)	56	59,68±0,96
Аденокарцинома	2 (33,3)	4 (66,7)	6	69,83±3,90
Плоскоклеточный рак легкого	10 (83,3)	2 (16,3)	12	56,82±2,45
Другие типы рака	29 (76,3)	9 (23,7)	38	59,74±1,26
Контроль	49 (75,4)	16 (24,6)	65	55,69±1,02



Примеры идентификации: а – GSTT1*0 и GSTT1*+ генотипов по гену GSTT1; CYP1A1 – внутренний контроль ПЦР (183bp); 2, 3, 4, 6 – «GSTT1*0» генотип; 1, 5 – «GSTT1*+» генотип; б - GSTM1*0 и GSTM1*+ генотипов по гену GSTM1; CYP1A1 – внутренний контроль ПЦР (183bp); 3, 4 – «GSTM1*0» генотип; 1, 2 – «GSTM1*+» генотип

ции, используя структуру праймеров, описанных ранее [21]. Детекцию продуктов амплификации проводили в 7%-ном полиакриламидном геле. На наличие нулевых делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* указывало отсутствие соответствующих бэндов 271bp и 480bp. В качестве внутреннего контроля был амплифицирован ген *CYP1A1* размером 183bp (рисунок).

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных SPSS for Windows

10.0. Для проверки значимости при сравнении частоты генотипов в группах применяли стандартный критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера для маленьких выборок. Связь между генотипами и риском развития рака легкого оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости нулевых делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*0* и *GSTT1*0* у больных раком легкого ($n=112$) составила 50,9 и 32,1%, в контрольной выборке ($n=65$) – 41,5 и 36,9% соответственно.

Согласно полученным нами данным в суммарной выборке больных раком легкого частота встречаемости «нулевого» генотипа *GSTM1*0* была в 1,2 раза выше по сравнению со здоровыми индивидами, но различия между группами не достигали уровня статистической значимости. При этом отношение шансов развития рака легкого при носительстве нулевого генотипа *GSTM1*0* было выше в 1,5 раза (ОШ 1,458 (ДИ 95%: 0,787-2,703) (табл. 2). По частоте встречаемости «нулевого» генотипа *GSTT1*0* между суммарной выборкой больных раком легкого и контролем статистически значимых различий также не было выявлено при ОШ 0,809; ДИ 95% (0,426-1,536).

При исследовании взаимосвязи между генотипами *GSTT1*, *GSTM1* и различными гистологическими типами рака легких было установлено, что в группе больных с плоскоклеточным раком легкого шанс встретить нулевой генотип *GSTM1*0* выше в 2,8 раза по сравнению с лицами, не страдающими онкологическими заболеваниями (ОШ 2,814; 95% ДИ (0,769-10,304)), но эти различия не достигали уровня статистической значимости. Частота встречаемости нулевого генотипа *GSTT1*0* в группах больных с аденокарциномой была выше по сравнению с контролем в 1,7 раза (ОШ 1,708; ДИ 95% (0,319-9,145)), но данные различия также не были значимыми (табл. 2).

Нами был проведен анализ комбинированной частоты генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в контрольной группе и у пациентов, страдающих раком легкого. Комбинированный нулевой генотип *GSTM1*0/GSTT1*0* встречался в 1,2 раза чаще в суммарной группе больных по сравнению со здоровыми (ОШ 1,200 (ДИ 95%: 0,540-2,666); но различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,654$). Если смотреть по гистологическим типам рака,

Таблица 2

Частота нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у больных раком легкого и в контрольной группе

Группа	n	n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
<i>GSTM1*0</i>						
Все пациенты	112	57 (50,9)	1,458	0,787-2,703	1,443	0,229
Немелкоклеточный рак легкого	56	27 (48,2)	1,31	0,637-2,691	0,542	0,461
Аденокарцинома	6	3 (50,0)	1,407	0,264-7,511	0,161	0,688
Плоскоклеточный рак легкого	12	8 (66,7)	2,814	0,769-10,304	2,58	0,108
Другие типы рака	38	19 (50,0)	1,407	0,629-3,147	0,694	0,404
Контроль	65	27 (41,5)				
<i>GSTT1*0</i>						
Все пациенты	112	36 (32,1)	0,809	0,426-1,536	0,419	0,517
Немелкоклеточный рак легкого	56	12 (21,4)	0,466	0,206-1,050	3,455	0,063
Аденокарцинома	6	3 (50,0)	1,708	0,319-9,145	0,398	0,527
Плоскоклеточный рак легкого	12	4 (33,3)	0,854	0,232-3,139	0,056	0,812
Другие типы рака	38	17 (44,7)	1,383	0,613-3,121	0,611	0,434
Контроль	65	24 (36,9)				
<i>GSTM1*0/GSTT1*0</i>						
Все пациенты	112	22 (19,6)	1,2	0,540-2,666	0,2	0,654
Немелкоклеточный рак легкого	56	9 (16,1)	0,94	0,358-2,502	0,015	0,899
Аденокарцинома	6	1 (16,7)	0,981	0,104-9,248	0,0003	0,987
Плоскоклеточный рак легкого	12	2 (16,7)	0,981	0,188-5,116	0,0005	0,982
Другие типы рака	38	10 (26,3)	1,753	0,664-4,627	1,303	0,253
Контроль	65	11 (16,9)				

Таблица 3

Комбинированная частота генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с онкопатологией легких и в контрольной группе

Группа	n	Генотип (<i>GSTM1*+ / GSTT1*+</i>) n (%)	Генотип (<i>GSTM1*0 / GSTT1*+</i>) n (%)	Генотип (<i>GSTM1*+ / GSTT1*0</i>) n (%)	Генотип (<i>GSTM1*0 / GSTT1*0</i>) n (%)
Все пациенты	112	41 (36,6)	35 (31,3)	14 (12,5)	22 (19,6)
Немелкоклеточный рак легкого	56	26 (46)	18 (32,1)	3 (5,4)*	9 (16,1)
Аденокарцинома	6	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)
Плоскоклеточный рак легкого	12	2 (16,7)	6 (50,0)	2 (16,7)	2 (16,7)
Другие типы рака	38	12 (31,6)	9 (23,7)	7 (18,4)	10 (26,3)
Контроль	65	25 (38,5)	16 (24,6)	13 (20,0)	11 (16,9)

* $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Частота встречаемости делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* в различных популяциях

Популяция	n	Генотип (<i>GSTM1</i> *0) n (%)	n	Генотип (<i>GSTT1</i> *0) n (%)	n	Генотип (<i>GSTM1</i> *0/ <i>GSTT1</i> *0) n (%)	Источники
Якуты	65	27 (41,5)	65	24 (36,9)	65	11 (16,9)	
Буряты	130	49 (37,7)	130	53 (40,8)	129	21 (16,3)	Табиханова и др., (2019)
Казахи	220	118 (46,4)	220	56 (25,5)	220	27 (12,3)	Balmukhanov et al., 2013
Китайцы	412	194 (47,1)	412	198 (48,1)	412	90 (21,8)	Zhang et al., 2011
Японцы	457	236 (51,6)	457	205 (44,9)	457	333 (72,9)	Hidaka et al., 2016
Турки	231	124 (53,6)	231	43 (18,6)	108	22 (20,40)	Ada et al., 2012
Русские	341	164 (48,1)	341	132(38,7)	341	78 (22,9)	Корчагина и др., 2011

то у пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого, аденокарциномой и плоскоклеточным раком, частота встречаемости нулевого комбинированного генотипа была схожа с контролем и статистически значимо не отличалась. Однако при других типах рака частота встречаемости нулевого комбинированного генотипа *GSTM1**0/*GSTT1**0 была в 1,5 раза выше контроля (ОШ 1,753 (ДИ 95%: 0,664-4,627); $\chi^2=1,303$, $p=0,253$).

Среди всех комбинаций исследуемых генотипов статистически значимое отличие частоты встречаемости генотипа *GSTM1**+/*GSTT1**0 нами было отмечено у лиц, страдающих немелкоклеточным раком легкого. Комбинация генотипов *GSTM1**+/*GSTT1**0 встречалась в 3,7 раза реже в группе больных немелкоклеточным раком легкого (ОШ 0,226 (ДИ 95%: 0,0609-0,841); $\chi^2=5,621$, $p=0,0177$) по сравнению с группой контроля. В других комбинациях связи делеционных генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития разных гистологических типов рака легких нами не выявлено (табл. 3).

Легкие наиболее уязвимы к действию канцерогенов, содержащихся в загрязненном воздухе, поскольку непосредственно контактируют с ними. Ткани и клетки каждого органа обладают уникальным набором изоферментов системы детоксикации, в тканях легких активно экспрессируются оба гена *GSTM1* и *GSTT1*, что подтверждают данные консорциума UniProt [<https://www.uniprot.org>].

Ген *GSTM1* располагается на коротком плече 1-й хромосомы (1p13.3), имеет протяженность 5,929kb и состоит из 8 экзонов. На 22 хромосоме располагается ген *GSTT1* (22q11.23), он занимает около 8,179kb и состоит из 6 экзонов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Особенностью этих генов яв-

ляется наличие обширных делеций, имеющих размеры 15kb (*GSTM1*) и 50kb (*GSTT1*). Мутации *GSTM1* и *GSTT1* являются полиморфными, в разных популяциях мира они встречаются с частотой 37-53 и 18-48% соответственно (табл. 4). Фенотипическим проявлением делеций является полное отсутствие ферментов *GSTM1* и *GSTT1* [11].

Некоторые исследователи утверждают, что делеционные полиморфизмы в генах *GSTM1* и *GSTT1* снижают общую ферментативную активность GST [31]. Нужно отметить, что снижение активности важных ферментов, необходимых для обезвреживания канцерогенов может привести к повышенному риску развития онкологических заболеваний. В связи с этим многие авторы ищут взаимосвязь между нулевыми генотипами *GSTM1*, *GSTT1* и развитием онкопатологий [10,22].

Наши результаты показали, что нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* не имеют статистически значимой связи с риском развития рака легких в популяции якутов, как и их нулевые комбинации *GSTM1**0/*GSTT1**0. Нами обнаружено, что в популяции якутов генотип *GSTM1**+/*GSTT1**0 в группе больных немелкоклеточным раком легкого встречался в 3,7 раза реже по сравнению с группой контроля, и это значение достигало статистической значимости. При проведении анализа исследований, проведенных ранее в различных популяциях, стало понятным, что многие результаты противоречат друг другу. Так, например, в работе Carlsten et al. (2008) была обнаружена статистически значимая связь между нулевым генотипом *GSTM1* и развитием онкопатологии легких, в то время как Liu et al. (2015) не обнаружили статистически значимой ассоциации, причем оба исследования рассматривали

популяцию Китая. В исследовании Liu et al. (2020) авторами отмечается, что была выявлена статистически значимая связь между нулевым генотипом *GSTT1* и раком легкого в популяции азиатов, но в популяциях европейцев и африканцев значимой ассоциации не было обнаружено.

Согласно результатам метаанализа ассоциации риска развития рака легкого с нулевыми генотипами *GSTM1* и *GSTT1* и их комбинациями, проведенного группой исследователей Zhang et al. (2021), были получены достаточно интересные результаты на очень большой выборке. Статистически значимые ассоциации с развитием рака легкого были обнаружены в популяции Японии по нулевому генотипу *GSTM1*, а в китайской популяции по нулевому генотипу *GSTT1*. Значимая ассоциация между аденокарциномой легкого и нулевыми генотипами *GSTM1* и *GSTT1* была обнаружена Zhang et al. (2021) в азиатских популяциях.

Вывод. Таким образом, исходя из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что гены *GSTT1* и *GSTM1* могут играть разные роли в предрасположенности к раку в разных популяциях. Это объясняется тем, что онкологические заболевания являются многофакторными, наложение различных факторов создает условия, в которых одинаковые комбинации нулевых генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1* могут быть факторами риска или не иметь ассоциации с развитием рака легкого. В популяции якутов нами не было найдено статистически значимой связи между нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1* и их комбинациями с риском развития рака легкого, но обнаружено, что генотип *GSTM1**+/*GSTT1**0 значимо реже встречался в группе больных немелкоклеточным раком легкого по сравнению с группой контроля.

Литература

1. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии (заболеваемость и смертность) / П.М. Иванов, Л.Н. Афанасьева, С.А. Мыреева и др.; Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Министерство здравоохранения РС(Я), Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова. – Якутск: Изд-во «Сфера», 2018. – 180 с.
2. Ivanov P.M., Afanasyeva L.N., Myreeva S.A. et al. Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality). Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Medical Institute of M.K. Ammosov NEFU - Yakutsk: Sfera Publishing House, 2018. – 180 p.
3. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири / Р.П. Корчагина, Л.П. Осипова, Н.А. Вавилова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 448-461.
4. Polymorphism of genes for biotransformation of xenobiotics GSTM1, GSTT1, CYP2D6, probable markers of the risk of cancer, in the populations of indigenous ethnic groups and Russians of Northern Siberia / Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A. et al. // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2011. T. 15, No. 3. p. 448-461.
5. Табиханова Л.Э. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири / Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко // Медицинская генетика. – 2019. – Т.18, №2. – С. 24-34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>.
6. Tabikhanova L.E. Distribution of polymorphic variants of genes for biotransformation of xenobiotics GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in the indigenous and Russian populations of Eastern Siberia / L.E. Tabikhanova, L.P. Osipova, E.N. Voronina, M.L. Filipenko // Medical genetics. 2019; 18 (2): P. 24-34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>
7. Ada AO, Kunak SC, Hancer F, et al. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. Mol Biol Rep. 2012;39(5):5985-5993. doi:10.1007/s11033-011-1411-0.
8. Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, et al. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis?. Clin Genet. 1998;54(3):210-214. doi:10.1111/j.1399-0004.1998.tb04286.x.
9. Balmukhanov, T., Khanseitova, A., Nigmatova, V., Ashirbekov, E., Talaeva, S. and Aitkhozhina, N. (2013) Polymorphisms at GSTM1, GSTP1, GSTT1 Detoxification Genes Loci and Risk of Breast Cancer in Kazakhstan Population. Advances in Breast Cancer Research, 2, 114-118. doi: 10.4236/abcr.2013.24019.
10. Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. Thorac Cancer. 2019;10(1):3-7. doi:10.1111/1759-7714.12916.
11. Carlsten C, Sagoo GS, Frodsham AJ, Burke W, Higgins JP. 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. doi:10.1093/aje/kwm383.
12. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012;50(5):863-876. doi:10.1016/j.rcl.2012.06.006.
13. Gao Y, Gao F, Hu TT, Li G, Sui YX. Combined effects of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on risk of lung cancer: Evidence from a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(17):28135-28143. doi:10.18632/oncotarget.15943
14. Grubisa I, Otasevic P, Vucinic N, et al. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population. Genet Mol Biol. 2018;41(1):35-40. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2017-0034
15. Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. Pharmacology. 2000;61(3):154-166. doi:10.1159/000028396
16. Hidak A, Sasazuki S, Matsuo K, et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. Int J Cancer. 2016;139(4):759-768. doi:10.1002/ijc.30130
17. Johns M., Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol // Analyt. Biochem. – 1989. – V. 80, № 2. – P. 276-278.
18. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(1):258. Published 2019 Dec 30. doi:10.3390/ijerph17010258
19. Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. Carcinogenesis. 2011;32(10):1507-1511. doi:10.1093/carcin/bgr175
20. Liu H, Ma HF, Chen YK. Association between GSTM1 polymorphisms and lung cancer: an updated meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(1):1385-1392. Published 2015 Feb 13. doi: 10.4238/2015.February.13.17
21. Liu T, Liu WZ, Sun Y, Bi XH, Zhou HF. An updated meta-analysis of the relationship between glutathione S-transferase T1 null/presence gene polymorphism and the risk of lung cancer. J Cancer Res Ther. 2020;16(4):718-725. doi:10.4103/0973-1482.189237
22. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. Toxicol Sci. 2015;145(1):5-15. doi:10.1093/toxsci/kfv040
23. Perperopoulou F, Poulou F, Labrou NE. Recent advances in protein engineering and biotechnological applications of glutathione transferases. Crit Rev Biotechnol. 2018;38(4):511-528. doi:10.1080/07388551.2017.1375890
24. Recio-Vega R, Olivas-Calderon E, Michel-Ramirez G, et al. Associations between sperm quality, DNA damage, and CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with 1-hydroxypyrene urinary levels in men occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Int Arch Occup Environ Health. 2018;91(6):725-734. doi:10.1007/s00420-018-1320-9
25. Ritambhara, Tiwari S, Vijayaraghavalu S, Kumar M. Genetic Polymorphisms of Xenobiotic Metabolizing Genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1), Gene-Gene Interaction with Association to Lung Cancer Risk in North India; A Case Control Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(9):2707-2714. Published 2019 Sep 1. doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2707
26. Robin SKD, Ansari M, Uppugunduri CRS. Spectrophotometric Screening for Potential Inhibitors of Cytosolic Glutathione S-Transferases. J Vis Exp. 2020;(164):10.3791/61347. Published 2020 Oct 10. doi:10.3791/61347
27. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. Adv Exp Med Biol. 2016;893:21-41. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_2
28. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. Antioxidants (Basel). 2021;10(5):701. Published 2021 Apr 29. doi:10.3390/antiox10050701
29. Singhal SS, Singhal J, Figarola JL, Riggs A, Horne D, Awasthi S. 2'-Hydroxyflavone: A promising molecule for kidney cancer prevention. Biochem Pharmacol. 2015;96(3):151-158. doi:10.1016/j.bcp.2015.04.022
30. Vogeltanz-Holm N, Schwartz GG. Radon and lung cancer: What does the public really know? J Environ Radioact. 2018;192:26-31. doi:10.1016/j.jenvrad.2018.05.017
31. Wei S, Zhang H, Tao S. A review of arsenic exposure and lung cancer. Toxicol Res (Camb). 2019;8(3):319-327. Published 2019 Jan 23. doi:10.1039/c8tx00298c
32. Wu CH, Lee CH, Ho YS. Nicotinic acetylcholine receptor-based blockade: applications of molecular targets for cancer therapy. Clin Cancer Res. 2011;17(11):3533-3541. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2434
33. Zhang AP, Liu BH, Wang L, Gao Y, Li F, Sun SX. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(12):3421-3425.
34. Zhang J, Wu Y, Hu X, et al. GSTT1, GSTP1, and GSTM1 genetic variants are associated with survival in previously untreated metastatic breast cancer. Oncotarget. 2017;8(62):105905-105914. Published 2017 Nov 14. doi:10.18632/oncotarget.22450
35. Zhang WP, Yang C, Xu LJ, Wang W, Song L, He XF. Individual and combined effects of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on lung cancer risk: A meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. Medicine (Baltimore). 2021;100(26):e26104. doi:10.1097/MD.00000000000026104