

Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае

И.С. Гулян^{1,2}, Е.П. Быстрицкая³, Н.Ю. Чернышева³, Е.В. Елисева¹, В.И. Апанасевич¹, М.П. Исаева³

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, просп. Острякова, 2;

²ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690091 Владивосток, ул. Суханова, 8;

³Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН; Россия, 690022 Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159

Контакты: Изабелла Самсоновна Гулян isabella.g@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) относится к мультифакториальным полигенным заболеваниям, реализующимся в результате сочетанного взаимодействия генетических и средовых факторов. Ключевое значение в обеспечении устойчивости клеток организма к повреждающему действию ксенобиотиков имеет глутатион-опосредованная детоксикация.

Цель работы — изучение распространенности делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1* и установление их влияния на формирование онкологического риска у пациенток с РМЖ в Приморском крае.

Материалы и методы. Обследовано 176 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст — 48 ± 13 лет) и 66 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований. Детекцию делеционных («нулевых») генотипов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляли с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции.

Результаты. Частота «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ была выше, чем в группе контроля (14,77 % против 6,06 %), превышая показатели в группе контроля более чем в 2,5 раза ($p < 0,1$), что указывает на связь между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ. В то же время частота встречаемости генотипа *GSTM1-0* в исследуемых группах была сопоставимой, статистически значимой ассоциации с риском развития РМЖ не выявлено.

Выводы. Гомозиготная делеция *GSTT1* (*GSTT1-0*) потенциально может рассматриваться как низкопенетрантный фактор риска развития РМЖ в популяции в Приморском крае.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетический полиморфизм, гены *GSTT1*, *GSTM1*

Для цитирования: Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю. и др. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):25–31.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31



Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (*GSTT1*, *GSTM1*) in patients with breast cancer in Primorye region

I.S. Gulyan^{1,2}, E.P. Bystritskaya³, N.Yu. Chernysheva³, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹, M.P. Isaeva³

¹Pacific State Medical University; 2 Ostryakova Avenue, Vladivostok 690002, Russia;

²Far Eastern Federal University; 8 Sukhanova St., Vladivostok 690091, Russia;

³G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry; 159 Prospect 100 let Vladivostoku, Vladivostok 690022, Russia

Background. Breast cancer (BC) refers to multifactorial polygenic diseases that occur as a result of the combined interaction of genetic and environmental factors. Glutathione-mediated detoxification is of key importance in ensuring the resistance of body cells to the damaging effect of xenobiotics.

Objective: to study the prevalence of deletion polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes and to establish their influence on the formation of cancer risk in patients with BC in the Primorye region (Russia).

Materials and methods. The study involved 176 women with BC, aged 23 to 79 years (mean age 48 ± 13 years) and 66 conditionally healthy individuals without cancer. The detection of deletion (null) genotypes of the *GSTM1* and *GSTT1* was carried out using multiplex PCR followed by analysis of the melting curves of the reaction products.

Results. The frequency of *GSTT1-0* genotype among BC patients was higher than in the control group (14.77 % versus 6.06 %), significantly exceeding the indicators in the control group by more than 2.5 times ($p < 0.1$), indicating an association between the carriage of the *GSTT1-0* genotype and the risk of developing BC. At the same time, the frequencies of the *GSTM1-0* genotype in the study groups were comparable; no statistically significant association with the risk of developing BC was found.

Conclusions. *Homozygous deletion of GSTT1 (GSTT1-0) can potentially be considered as a low-penetrant risk factor for developing BC in the population of Primorye region.*

Key words: *breast cancer, genetic polymorphism, GSTT1, GSTM1 genes*

For citation: *Gulyan I.S., Bystritskaya E.P., Chernysheva N.Y. et al. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (GSTT1, GSTM1) in patients with breast cancer in Primorye region. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):25–31. (In Russ.).*

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения, занимающая 1-е место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. Абсолютное число пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в Российской Федерации в 2018 г. составило 70 682 против 52 469 в 2008 г. Среднегодовой темп прироста случаев заболеваемости РМЖ за этот период составил 2,74 % [1].

Рак молочной железы относится к мультифакториальным полигенным заболеваниям, реализующимся в результате сочетанного взаимодействия генетических и средовых факторов. Считают, что в 90 % случаев РМЖ возникает спорадически, как следствие генетических и эпигенетических повреждений ДНК соматических клеток под воздействием как экзогенных (ксенобиотики, радиация, алкоголь, неправильное питание), так и эндогенных (гормональные нарушения) факторов [2]. Ключевое значение в обеспечении устойчивости клеток организма к повреждающему действию ксенобиотиков имеет глутатион-опосредованная детоксикация. Гены, кодирующие ферменты семейства глутатион-S-трансфераз (GST), характеризуются значительным полиморфизмом последовательности ДНК, обуславливая разную ферментативную активность. Снижение детоксикационной активности и уменьшение антиоксидантной защиты клетки в результате изменения или отсутствия активности ферментов могут способствовать усилению канцерогенного потенциала факторов окружающей среды [3]. Одними из наиболее распространенных полиморфизмов являются делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*, которые приводят к отсутствию соответствующих ферментов. В многочисленных исследованиях показано, что делеционный полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* может служить фактором предрасположенности к развитию различных заболеваний, таких как РМЖ [4], рак шейки матки [5], рак легкого [6], рак мочевого пузыря [7], хроническая обструктивная болезнь легких [8] и др., а также оказывать влияние на эффективность действия химиотерапевтических препаратов [9].

Целью данной работы являлось изучение распространенности делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* и установление их влияния на формирование онкологического риска у пациенток с РМЖ в Приморском крае.

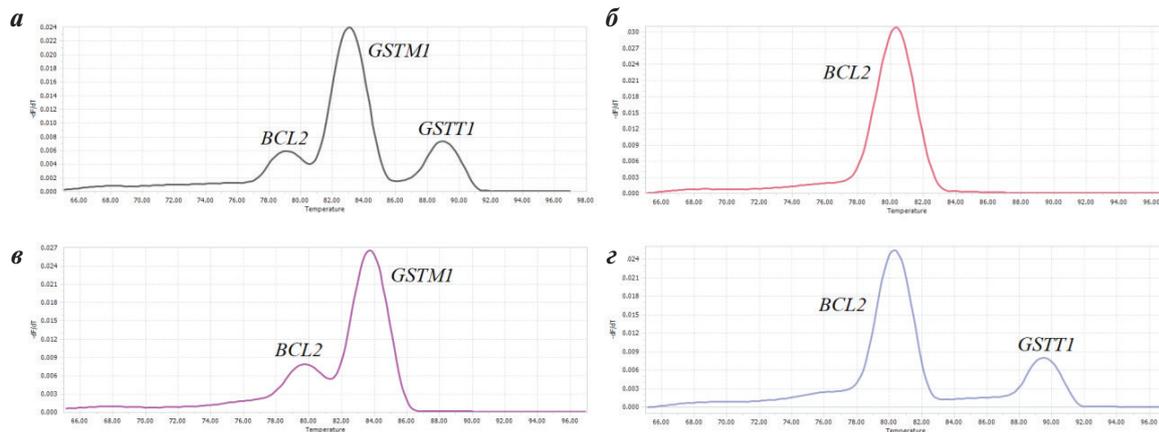
Материалы и методы

Основную группу исследования («случай») составили 176 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст – 48 ± 13 лет), получавших стационарное лечение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» г. Владивостока. Контрольную группу составили 66 условно здоровых женщин без злокачественных новообразований, сопоставимых по возрасту и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов группы «случай». До включения в работу у всех участниц было получено письменное информированное согласие.

Для анализа полиморфных вариантов было взято 2–5 мл периферической крови с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК, выделенные из цельной венозной крови онкологических пациентов и здоровых людей с помощью колоночного набора High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Швейцария) согласно инструкции производителя.

Детекцию «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляли с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции. Реакционная смесь включала 1 ед. HS-Taq-ДНК полимеразы (ЗАО «Евроген», Россия), буферный раствор Taq Tubro Buffer, 0,2 мМ раствора дНТФ, краситель Eva Green, 0,2–1,0 мкМ раствора прямых и обратных праймеров для фрагментов генов *GST* и внутреннего контроля *BCL2*. Последовательности праймеров были взяты из статей М. Т. Voso и соавт. [10] и F. Marin и соавт. [11] (последовательность обратного праймера для *GSTT1*) и синтезированы ЗАО «Евроген» (Россия). Реакцию проводили на амплификаторе Light-Cycler 96 (Roche, Швейцария). Температурный режим включал предварительную денатурацию при 95 °С – 5 мин, амплификацию (30 циклов: при 95 °С – 15 с, при 60 °С – 10 с и при 72 °С – 20 с) и последующее построение кривых плавления (65–95 °С) на основе детекции флуоресценции. По окончании реакции проводили анализ пиков плавления, соответствующих фрагментам генов *GSTM1*, *GSTT1* и *BCL2* (см. рисунок).

Статистическую обработку полученных результатов для расчета отношения шансов (ОШ) и критерия χ^2 Пирсона проводили с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность различий в распределении частот генотипов



Вид кривых плавления продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции: а – для носительниц нормальных (гомо-/гетерозиготных) генотипов *GSTM1-1* и *GSTT1-1*; б – для носительниц «нулевых» генотипов *GSTM1-0* и *GSTT1-0*; в – для носительниц нормального генотипа *GSTM1-1* и «нулевого» генотипа *GSTT1-0*; г – для носительниц «нулевого» генотипа *GSTM1-0* и нормального генотипа *GSTT1-1*

The type of melting curves of multiplex polymerase chain reaction products: а – for carriers of normal (homo-/heterozygous) *GSTM1-1* and *GSTT1-1* genotypes; б – for carriers of «null» *GSTM1-0* and *GSTT1-0* genotypes; в – for carriers of normal *GSTM1-1* and «null» *GSTT1-0* genotypes; г – for carriers of «null» *GSTM1-0* and normal *GSTT1-1* genotypes

между группами больных и здоровых женщин оценивали с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,1$ и $\chi^2 > 3,84$.

Результаты

В данной работе нами было проведено исследование делеционного полиморфизма генов глутатионтрансфераз Т1 и М1 в группах «случай» и «контроль», представители которых относятся к русской этногруппе и проживают в Приморском крае. Рассматривали 2 варианта фенотипического проявления генов *GSTT1* и *GSTM1*:

- нефункциональный, обеспечиваемый гомозиготным состоянием по нулевому аллелю *GSTT1-0* или *GSTM1-0* («нулевой» генотип, -/-);
- функциональный, обеспечиваемый либо гетерозиготным, либо гомозиготным состоянием по функциональному аллелю *GSTT1-1* или *GSTM1-1* («норма», -/+ или +/+).

Частоты генотипов исследуемых генов в группах «случай» и «контроль» представлены в табл. 1. Частота «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ была выше, чем в группе контроля (14,77 % против 6,06 %),

Таблица 1. Распределение частот генотипов *GSTT1* и *GSTM1* у пациенток с диагнозом рака молочной железы и в группе контроля
Table 1. The distribution of *GSTT1* and *GSTM1* genotype frequency in breast cancer patients and in healthy control group

Ген Gene	Генотип Genotype	Исследуемая группа (n = 176) Case group (n = 176)		Контрольная группа (n = 66) Control group (n = 66)		Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval) χ^2 p
		Частота генотипа Genotype frequency				
		n	%	n	%	
<i>GSTT1</i>	Норма Normal	150	85,23	62	93,94	2,687 (0,900–8,019) 3,355 0,068
	«Нулевой» генотип «Null» genotype	26	14,77	4	6,06	
<i>GSTM1</i>	Норма Normal	92	52,27	30	45,45	0,761 (0,431–1,342) 0,893 0,345
	«Нулевой» генотип «Null» genotype	84	47,73	36	54,55	

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели при $p < 0,1$. «Норма» – ненулевой генотип -/+ или +/+ для генов *GSTT1* и *GSTM1*; «нулевой генотип» – гомозиготная делеция -/- для генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Note. Values obtained when $p < 0.1$ are highlighted in bold. «Normal» – nonzero genotype -/+ or +/+ for genes *GSTT1* and *GSTM1*; «null genotype» – homozygous deletion -/- for genes *GSTT1* and *GSTM1*.

превышая показатели в группе контроля более чем в 2,5 раза, что указывает на связь между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ (значение χ^2 близко к критическому значению 3,84 при $p < 0,1$). В то же время частота встречаемости генотипа *GSTM1-0* в исследуемых группах была сопоставима, статистически значимой ассоциации с риском развития РМЖ не выявлено.

Для анализа частот распределения генотипов *GSTT1* и *GSTM1* у больных РМЖ в зависимости от возраста манифестации заболевания и наличия семейного анамнеза общая группа больных была разделена на 4 подгруппы: пациентки с манифестацией РМЖ до 44 лет ($n = 57$), пациентки с манифестацией РМЖ от 45 лет ($n = 138$), пациентки без семейного анамнеза ($n = 71$) и с отягощенным анамнезом ($n = 91$). Установлено, что гомозиготная делеция гена *GSTT1* встречается чаще у больных с манифестацией РМЖ после 45 лет и среди пациенток с неотягощенным семейным анамнезом (табл. 2).

Несмотря на то, что в данном исследовании статистически значимой связи между носительством «нулевого» генотипа *GSTM1* и развитием РМЖ установлено не было (см. табл. 1), было решено оценить риск сочетанного влияния делеционных полиморфизмов генов *GSTT1* и *GSTM1* на развитие РМЖ среди представительниц русской этногруппы, проживающей в Приморском крае. Как видно из табл. 2, носительницы генотипов с гомозиготной делецией по обоим генам

GSTT1-0/GSTM1-0 встречались в 1,5 раза чаще в группе больных РМЖ, чем в контрольной группе (9,09 % против 6,06 %), однако связь между факторным и результирующим признаками статистически незначима.

Обсуждение

Предрасположенность организма к воздействию вредных факторов окружающей среды зависит от работы ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, которые метаболизируют большое количество экзогенных субстратов, включая канцерогены и лекарственные препараты. Фермент *GSTM1* обеспечивает детоксикацию алкильных и полициклических ароматических углеводородов, являющихся промежуточными продуктами реакций многих канцерогенов. Фермент *GSTT1* отвечает за обезвреживание различных низкомолекулярных токсинов, таких как оксид этилена, галогенметаны и другие субстраты, многие из которых являются известными или предполагаемыми канцерогенами [12].

Делеции участков генов *GSTT1* и *GSTM1* приводят к снижению или отсутствию активности ферментов, в результате чего в организме длительное время могут циркулировать промежуточные продукты детоксикации фазы I, оказывающие канцерогенное воздействие на клетки [13]. Следовательно, носители «нулевых» генотипов могут быть более восприимчивы к генотоксическому влиянию ксенобиотиков, что влечет за собой развитие мультифакториальных заболеваний.

Таблица 2. Ассоциация носительства «нулевого» генотипа *GSTT1* и *GSTM1* с риском развития рака молочной железы у пациенток разных групп
Table 2. Association of «null» *GSTT1* and *GSTM1* genotypes with the risk of breast cancer for patients in different groups

Группа Group	Носительство «нулевого» генотипа <i>GSTT1</i> Carriage of «null» genotype <i>GSTT1</i>				Носительство «нулевого» генотипа <i>GSTM1</i> Carriage of «null» genotype <i>GSTM1</i>			
	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	χ^2	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	χ^2	<i>p</i>
РМЖ до 44 лет/Контроль BC before 44 y. o./Control	2,170	0,601–7,834	1,453	0,229	0,606	0,296–1,239	1,894	0,169
РМЖ после 45 лет/Контроль BC after 45 y. o./Control	2,627	0,860–8,025	3,058	0,081	0,883	0,490–1,591	0,172	0,679
РМЖ без семейного анамнеза/Контроль BC without family history/Control	3,153	0,963–10,326	3,897	0,049	0,857	0,438–1,678	0,202	0,653
РМЖ + отягощенный анамнез/Контроль BC with burdened familial history/Control	2,583	0,802–8,317	2,680	0,102	0,714	0,378–1,349	1,078	0,300

Примечание. РМЖ – рак молочной железы.

Жирным шрифтом выделены показатели, для которых $p < 0,1$.

Note. BC – breast cancer.

Indicators for which $p < 0,1$ are marked in bold.

Степень распространенности делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* в популяциях различается в зависимости от принадлежности к определенной этнической группе. Так, у европеоидов частота *GSTM1-0* генотипа варьирует от 42 до 60 %, у азиатов она составляет 42–54 %, у африканцев – 16–36 %, тогда как частота *GSTT1-0* генотипа находится в пределах 13–26 % у европеоидов, 35–52 % у азиатов и 15–26 % в африканской популяции [14].

Изучая связь между полиморфными вариантами генов *GST* и риском развития РМЖ, исследователи публикуют противоречивые данные, не приходя к единому мнению относительно данной проблемы. Некоторые авторы в своих работах заявляют об отсутствии ассоциации онкозаболевания с делетированными вариантами. Например, З.И. Бисултанова и соавт., исследуя полиморфизм *GST* у 208 пациенток с РМЖ и 356 здоровых женщин, проживающих в Чеченской Республике, не выявили связей между наличием полиморфизмов и развитием рака [15]. Не было выявлено корреляции между полиморфизмами генов *GST* и риском развития РМЖ и у иорданских женщин, а также среди бразильского населения [16, 17]. В иранской популяции гомозиготная делеция как *GSTM1* (ОШ 1,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) $0,77 \pm 3,53$), так и *GSTT1* (ОШ 2,07; 95 % ДИ $0,96 \pm 4,48$) не была связана со статистически значимым повышенным риском развития РМЖ. В то же время делеция обоих генов *GSTM1* и *GSTT1* приводила к статистически значимому увеличению риска развития этого злокачественного новообразования (ОШ 4,50; 95 % ДИ 1,30–15,58). Обнаружено, что комбинированные генотипы были сильно ассоциированы с развитием РМЖ у пациенток младше 50 лет (ОШ 5,63; 95 % ДИ $1,32 \pm 24,05$) [18]. Изучение полиморфизмов среди африканского населения также не выявило корреляции между генотипом *GSTM1-0* и риском развития РМЖ (ОШ 1,83; 95 % ДИ 0,90–3,71; $p = 0,10$), тогда как генотип *GSTT1-0* (ОШ 2,42; 95 % ДИ 1,17–5,02; $p = 0,01$) статистически значимо был связан с повышенным риском. Двойная делеция *GSTM1/GSTT1* не увеличивала риск развития РМЖ (ОШ 2,52; 95 % ДИ 0,75–8,45; $p = 0,20$). Кроме того, проведенный анализ не обнаружил связи между «нулевыми» генотипами и стадией заболевания, а также наличием семейного или спорадического рака [4].

К. М. Еган и соавт. провели собственное исследование на достаточно большой выборке (1144 больных РМЖ и 1221 здоровая женщина) азиатской популяции, а также метаанализ, включавший преимущественно женщин европеоидной расы. Примерно половина женщин имели «нулевые» генотипы по *GSTM1* и *GSTT1* как в группе больных РМЖ, так и в группе здоровых лиц. Результаты указывают на отсутствие общей взаимосвязи между делеционными вариантами *GSTM1* или *GSTT1* и риском развития РМЖ. Метаанализ

также не подтвердил повышение риска развития РМЖ для носительниц гомозиготных вариантов делеции *GSTM1* (19 работ с суммарным ОШ 1,05) и *GSTT1* (15 работ с суммарным ОШ 1,11) [19].

В то же время другие исследователи указывают на наличие взаимосвязи генотипов *GSTT1-0* и *GSTM1-0* с риском развития РМЖ. Так, G. Jaramillo-Rangel и соавт. обнаружили повышенный риск развития РМЖ, связанный с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,50–3,21; $p = 0,001$), однако никакой ассоциации между «нулевым» генотипом *GSTT1* и риском неоплазии не наблюдалось [20]. В работе голландских авторов, включавшей 676 пациенток с РМЖ и 669 женщин случайной выборки, не наблюдалось влияния генотипов *GSTM1* на риск развития РМЖ, но у женщин с «нулевым» генотипом *GSTT1* риск развития РМЖ увеличивался на 30 % по сравнению с женщинами с нормальным генотипом *GSTT1* (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,04–1,64) [21].

Проанализировав полиморфные варианты *GSTT1*, *GSTM1* у женщин с РМЖ московского региона, А. М. Бурденный и соавт. выявили связь между наличием «нулевых» генотипов генов *GST*, двойной делеции *GSTT1-0* и *GSTM1-0* с высоким риском развития РМЖ [22].

Недавний крупный метаанализ, выполненный на основе изучения 101 публикации, выявил статистически значимое повышение риска развития РМЖ при любых отдельных и комбинированных полиморфизмах генов *GST*. Однако когда авторы исключили часть не удовлетворяющих предъявленным критериям работ, повышенный риск РМЖ был обнаружен для *GSTM1-0* только у представительниц европеоидной расы в постменопаузе [23].

В нашем исследовании у онкобольных гомозиготная делеция *GSTT1* встречалась чаще, а гомозиготная делеция *GSTM1* – реже по сравнению с контрольной группой. Одна из причин такого распределения может быть связана с потенциальной возможностью развития у здоровых доноров в будущем онкологического заболевания. В своей работе, посвященной влиянию полиморфизма *GSTM1* на риск развития рака легкого, Е. В. Белогубова и соавт. ввели дополнительную контрольную группу доноров старше 75 лет без онкологических заболеваний. Различия в частоте *GSTM1-0* были более выражены в группе доноров старше 75 лет, чем в группе здоровых доноров среднего возраста [24].

Выводы

Таким образом, нами установлено увеличение частоты встречаемости «нулевого» генотипа *GSTT1* среди больных РМЖ в 2,5 раза ($p < 0,1$) по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о возможной связи между носительством генотипа *GSTT1-0* и риском развития РМЖ. Кроме того,

показано, что *GSTT1-0* встречается чаще у больных с манифестацией РМЖ после 45 лет и среди пациенток с неотягоженным семейным анамнезом. В то же время статистически значимой связи между носительством

«нулевого» генотипа *GSTM1-0* и РМЖ обнаружено не было. Гомозиготная делеция *GSTT1-0* потенциально может рассматриваться как низкопенетрантный фактор риска развития РМЖ в популяции в Приморском крае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Онкомаммология. Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 328 с. [Oncomammology. Ed. by V.A. Khaylenko, D.V. Komov. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 328 p. (In Russ.)].
3. Wang J., Yu L., Jiang H. et al. Epigenetic regulation of differentially expressed drug-metabolizing enzymes in cancer. *Drug Metab Dispos* 2020;48(9):759–68. DOI: 10.1124/dmd.120.000008.
4. Kiendrebeogo I., Zoure A., Sorgho P. et al. Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) variants and breast cancer risk in Burkina Faso. *Biomol Concepts* 2019;10(1):175–83. DOI: 10.1515/bmc-2019-0020. PMID: 31707358.
5. Economopoulos K., Choussein S., Vlahos N., Sergentanis T. *GSTM1* polymorphism, *GSTT1* polymorphism, and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(9):1576–80. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181ca1dfc.
6. Yang H., Yang S., Liu J. et al. The association of *GSTM1* deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:9392. DOI: 10.1038/srep09392.
7. Yu C., Hequn C., Longfei L. et al. *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(2):3246–58. DOI:10.18632/oncotarget.13702.
8. Ding Z., Wang K., Li J. et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019;95(1): 53–62. DOI: 10.1111/cge.13373.
9. Abbas M., Kushwaha V., Srivastava K. et al. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br J Biomed Sci* 2018;75(4):169–74. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
10. Voso M., D'Alo F., Putzulu R. et al. Negative prognostic value of glutathione S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) deletions in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;100(8):2703–7. DOI: 10.1182/blood.V100.8.2703.
11. Marín F., García N., Muñoz X. et al. Simultaneous genotyping of *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms by melting curve analysis in presence of SYBR Green I. *J Mol Diagn* 2010;12(3):300–4. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090076.
12. Nissar S., Syed A., Rasool R. et al. Glutathione S transferases: biochemistry, polymorphism and role in colorectal carcinogenesis. *J Carcinogenesis Muta-genesis* 2017;8:2. DOI: 10.4172/2157-2518.1000287.
13. Книжникова Е.В., Евсева Г.П., Наговицына Е.Б. и др. Роль генов биотрансформации ксенобiotиков семейства глутатион-S-трансфераз в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2020;(75):115–25. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-genov-biotransformatsii-ksenobiotikov-semeystva-glutacion-s-transferaz-gsts-v-formirovaniipredraspolozhennosti-k-zabolevaniyam>.
14. Книжникова Е.В., Евсева Г.П., Наговицына Е.Б. et al. Role of xenobiotic biotransformation genes from the glutathione-S-transferase family in the development of bronchopulmonary disorders (literature review). *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology* 2020;(75):115–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-genov-biotransformatsii-ksenobiotikov-semeystva-glutacion-s-transferaz-gsts-v-formirovaniipredraspolozhennosti-k-zabolevaniyam>. (In Russ.)].
15. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1239–48.
16. Бисултанова З.И., Ацаева М.М., Джамбетова П.М. Роль полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* в развитии рака молочной железы у женщин чеченской популяции. *Вестник Самарского университета. Естественнонаучная серия* 2016;(1–2): 58–91. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfnyh-variantov-genov-sod2-gstt1-gstm1-i-gstp1-v-razvitiiraka-molochnoy-zhelezy-u-zhen-schin-chechenskoy-populyatsii>. [Bisultanova Z.I., Atsaeva M.M., Dzhambetova P.M. The role of polymorphisms of the *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* genes in the development of breast cancer in women of the Chechen Republic. *Vestnik Samarskogo universiteta* = *Bulletin of Samara University. Natural Science* 2016;(1–2):58–91. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfnyh-variantov-genov-sod2-gstt1-gstm1-i-gstp1-v-razvitiiraka-molochnoy-zhelezy-u-zhen-schin-chechenskoy-populyatsii>. (In Russ.)].
17. Al-Eitan L., Rababa'h D., Alghamdi M., Khasawneh R. Association of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms with breast cancer among Jordanian women. *Oncotargets Ther* 2019;12: 7757–65. DOI: 10.2147/OTT.S207255.
18. Linhares J., Da Silva I., de Souza N. et al. Genetic polymorphism of *GSTM1* in women with breast cancer and interact with reproductive history and several clinical pathologies. *Biol Res* 2005;38(2–3): 273–81. DOI: 10.4067/s0716-97602005000200017.
19. Saadat M. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes, and risk of breast cancer. *Arch Iranian Med* 2003;6(4):273–7. DOI: 10.1016/s0304-3835(01)00550-x.
20. Egan K., Cai Q., Shu X. et al. Genetic polymorphisms in *GSTM1*, *GSTP1*, and *GSTT1* and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2): 197–204. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-03-0294.
21. Jaramillo-Rangel G., Ortega-Martinez M., Cerda-Flores R.M., Barrera-Saldaña H.A. Polymorphisms in *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, and *GSTM3* genes and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Genet Mol Res* 2015;14(2):6465–71. DOI: 10.4238/2015.June.11.22.
22. Van der Hel O.L., Bueno-de-Mesquita H.B., van Gils C.H. et al. Cumulative genetic defects in carcinogen metabolism may increase breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*

- 2005;16(6):675–81. DOI: 10.1007/s10552-005-1227-0.
22. Бурденный А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков с раком молочной железы у женщин московского региона. Молекулярная медицина 2012;(5):30–4. [Burdenniy A.M., Kazubskaya T.P., Braga E.A. et al. Association between polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes and breast cancer in women of Moscow region. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine* 2012;(5):30–4. (In Russ.)].
23. Miao L., Ye X., He X. Individual and combined effects of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms on breast cancer risk: A meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. *PLoS One* 2020;15(3):e0216147. DOI: 10.1371/journal.pone.0216147.
24. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. Полиморфизм гена *GSTM1* в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого. Вопросы онкологии 2000;5(46):549–54. [Belogubova E.V., Togo A.V., Kondratyeva T.V. *GSTM1* gene polymorphisms in individuals at risk of lung cancer and individuals resistant to lung cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2000;5(46):549–54. (In Russ.)].

Вклад авторов:

И.С. Гулян: сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Е.П. Быстрицкая: обработка материала, написание текста рукописи;
Н.Ю. Чернышева: статистическая обработка, написание текста рукописи;
Е.В. Елисеева: редактирование текста, консультативная помощь;
В.И. Апанасевич: обзор публикаций по теме статьи;
М.П. Исаева: разработка дизайна исследования, редактирование текста.

Authors' contributions

I.S. Gulian: data collection and processing, analysis of the data obtained, article writing;
E.P. Bystritskaya: analysis of the data obtained, article writing;
N.Yu. Chernysheva: statistical analysis of the data obtained, article writing;
E.V. Eliseeva: article editing, advisory assistance;
V.I. Apanasevich: reviewing of publications of the article's theme;
M.P. Isaeva: development of research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Гулян / I.S. Gulian: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>
Е.П. Быстрицкая / E.P. Bystritskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>
Н.Ю. Чернышева / N.Yu. Chernysheva: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>
Е.В. Елисеева / E.V. Eliseeva: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>
В.И. Апанасевич / V.I. Apanasevich: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>
М.П. Исаева / M.P. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России».

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.