

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЗАГРЯЗНЕННОЙ РТУТЬЮ МЕСТНОСТИ

STUDY OF THE POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC DETOXIFICATION GENES IN PEOPLE LIVING IN THE AREA CONTAMINATED WITH MERCURY

**L. Shinetova
S. Bekeyeva**

Summary. Mercury is an ecotoxicant that causes a wide range of changes in the body and has a harmful effect on human health. It is widely used in industry, agriculture, and medicine. In Kazakhstan, in the city of Temirtau, there is a high level of contamination with mercury from the acetaldehyde plant. Thus, the purpose of our study was to determine the polymorphisms of xenobiotic detoxification genes (GCLM, GSTM1, GSTT1, GSTP1) of people living in contaminated areas of mercury. The study included 90 people living in a land contaminated with mercury (Temirtau), and 90 conditionally healthy people living in the Akmola region (control group). The results showed that polymorphism in GSTM1 can affect urine mercury levels. The toxic effects of mercury can be related to the duration of the population's residence in the affected area. The detected elevated levels of inorganic mercury in the urine of exposed individuals indicate that its harmful effects on public health still persist.

Keywords: Mercury, xenobiotics, polymorphism, genes detoxification.

Шинетова Ляззат Еркековна

Евразийский национальный университет
им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстан
Lyazzat_daniar@mail.ru

Бекеева Саулемай Айдаровна

К.б.н., Евразийский национальный университет
им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстан
alima77764@mail.ru

Аннотация. Ртуть — экотоксикант, вызывающий широкий спектр изменений в организме и оказывающий вредное воздействие на здоровье человека. Она широко используется в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. В Казахстане в городе Темиртау наблюдается высокий уровень загрязнения ртутью с завода по производству ацетальдегида. Таким образом целью нашего исследования было определение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков (GCLM, GSTM1, GSTT1, GSTP1) у людей, проживающих на загрязненной ртутью местности. В исследование были включены 90 человек, проживающие в загрязненной ртутью местности (Темиртау), и 90 условно-здоровые люди, проживающие в Акмолинской области (контрольная группа). Результаты показали, что полиморфизм в GSTM1 может влиять на уровень ртути в моче. Токсическое воздействие ртути может быть связано с продолжительностью проживания населения на пострадавшей территории. Обнаруженные повышенные уровни неорганической ртути в моче экспонированных лиц указывают на то, что ее вредное воздействие на здоровье населения все еще сохраняется.

Ключевые слова: Ртуть, ксенобиотик, полиморфизм, гены детоксикации.

Введение

Загрязнение окружающей среды является одной из наиболее актуальных проблем современности. Одним из сильнейших по действию и наиболее распространенным химическим загрязнением является загрязнение тяжелыми металлами. Ртуть — тяжелый металл, попадание которого в организм человека приводит к возникновению множественных токсических эффектов. Несмотря на неоднократное подчеркивание негативного воздействия ртути на окружающую среду и здоровье человека, недостаточно известно о популяционных особенностях восприимчивости человека к ртутному воздействию, которое во многом зависит от врожденных антиоксидантных и детоксикационных механизмов. Антиоксидантный глутатионовый путь и гены, вовлеченные в этот путь, являются центральными для поддержания нормальных клеточных процессов и представляют собой одну из наиболее важных систем защиты организма [1, 2].

Глутатион участвует в ряде важных биологических функций, которые катализируются глутатионпероксидазами (GPx), глутатионредуктазой (GR) и глутатион-S-трансферазой (GST). При наличии окислительного стресса восстановленный глутатион (GSH) окисляется GPx с образованием глутатион-дисульфида (GSSG), который возвращается в GSH с помощью GR, чтобы гарантировать, что GSH поддерживается внутриклеточно для защиты клеток от окислительного повреждения. Таким образом, уровни активности ферментов GPx и GR в дополнение к уровням глутатиона могут служить индикаторами внутриклеточного окислительного стресса. Ферменты GST играют решающую роль в детоксикации путем конъюгирования побочных продуктов загрязнителей окружающей среды с глутатионом, что позволяет быстро удалять их из клетки и выделять в моче [2].

Глутатион-S-трансферазы (GST) являются важным семейством ферментов, участвующих в детоксика-

Таблица 1. Последовательности праймеров исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	rs	Последовательности праймеров	Ссылки
GCLM	-588 C/T	41303970	F: CTC AAG GGC AAA GAC TCA R: CCG CCT GGT GAG GTA GAC AC	[9]
GSTP1	Ile105Val	1695	F: GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG R: AGC CAC CTG AGG GGT AAG	[11]
GSTT1	-/-, -/+, +/+		F: TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC R: TTCA CCG GAT CAT GGGC CAG CA	[12]
GSTM1	-/-, -/+, +/+		F: GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG R: GTT GGG CTC AAA TATACGGTG G	[12]
CYP1A1			F: GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT R: CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC	[12]

ции ксенобиотиков, включая ионы тяжелых металлов. Показано, что у людей *GSTT1* преимущественно экспрессируется в эритроцитах [3] и в небольших количествах в плаценте [4]. Было также показано, что *GSTP1* экспрессируется в плаценте [4], а также в эпителии легких [5], а *GSTM1* преимущественно экспрессируется в печени [3]. Делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* приводят к полной потере ферментативной функции. Приблизительно 50% европейцев гомозиготны по делеции в *GSTM1* и 20–25% по делеции в *GSTT1* [6]. У подвергшихся воздействию ртути и имеющих делеционные варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*, происходит замедление процессов элиминации ртути, повышение ее биоаккумуляции и индукции оксидативного стресса [7]. *GSTP1* представляет собой полиморфный ген, который содержит замены в кодоне 105 (Ile105Val) и 114 (Ala114Val), которые приводят к изменению активности фермента [8]. Кроме того, *GCLM* участвует в синтезе глутатиона. Ферменты, которые являются частью окислительно-восстановительного цикла глутатиона и являются предшественниками в синтезе глутатиона, также играют важную роль в защите от окислительного стресса. *GCLM* содержит полиморфизм в 5'-фланкирующей области (-588C / T) [9]. Наследование мутантных вариантов в этих детоксикационных генах может изменять метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма, что может объяснить различную восприимчивость к неблагоприятным последствиям для здоровья различных форм ртути.

На сегодняшний день исследований эффектов взаимодействия ртути и генетических вариаций генов глутатион-S-трансфераз на здоровье населения темиртауского региона не проводилось. Таким образом, целью нашего исследования является определение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков (*GCLM*,

GSTM1, *GSTT1*, *GSTP1*) у людей, проживающих на загрязненной ртутью местности.

Материалы и методы исследования

Объекты исследования

В исследуемую выборку включены 180 человек, из них 90 человек (основная группа), проживающие на ртутьсодержащей территории (Темиртауский регион), и 90 — условно-здоровые люди (контрольная группа, люди проживающие в п. Воздвиженка, Акмолинская область).

Выделение ДНК

Геномную ДНК выделяли из венозной крови участников исследования методом высаливания [10]. Количественное содержание ДНК оценивали на спектрофотометре (Nanodrop 1000). Концентрация выделенной ДНК варьировала в пределах 10–130 нг/мкл.

Анализ содержания ртути в моче

Содержание ртути в моче у исследованных определяли методом инверсионной вольтамперометрии в лаборатории медицинской экологии в НЦГТ и ПЗ МОН РК г. Караганда. Собирали в стерильные пластиковые чашки для сбора. Образцы сразу после взятия были доставлены в лабораторию для измерения содержания ртути. Так, 1,0–2,0 мл образцов мочи выливали в 20–25 мл кварцевой чашки, затем добавляли азотную кислоту и образцы сжигали в электропечи в контролируемых температурных условиях с добавлением азотной кислоты и перекиси водорода до отжига. Полученную золу растворяли в хлористоводородной кислоте. Содержа-

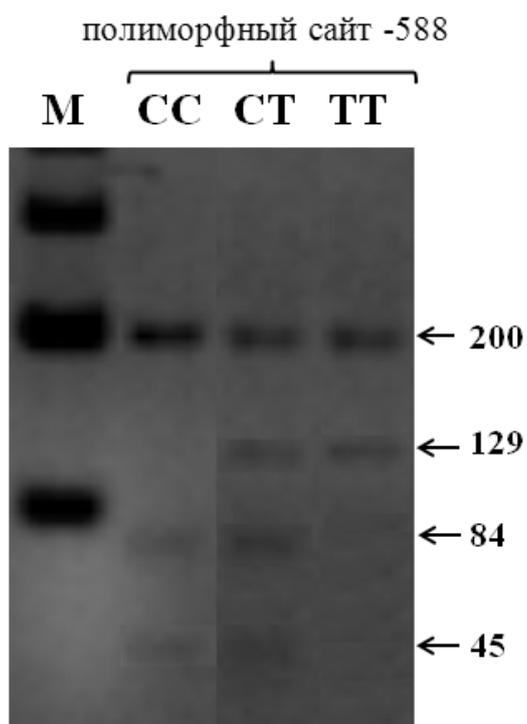


Рис. 1. Электрофореограмма ПЦР-продуктов, полученные после рестрикции гена GCLM, демонстрирующий 3 генотипа полиморфизма участка гена GCLM

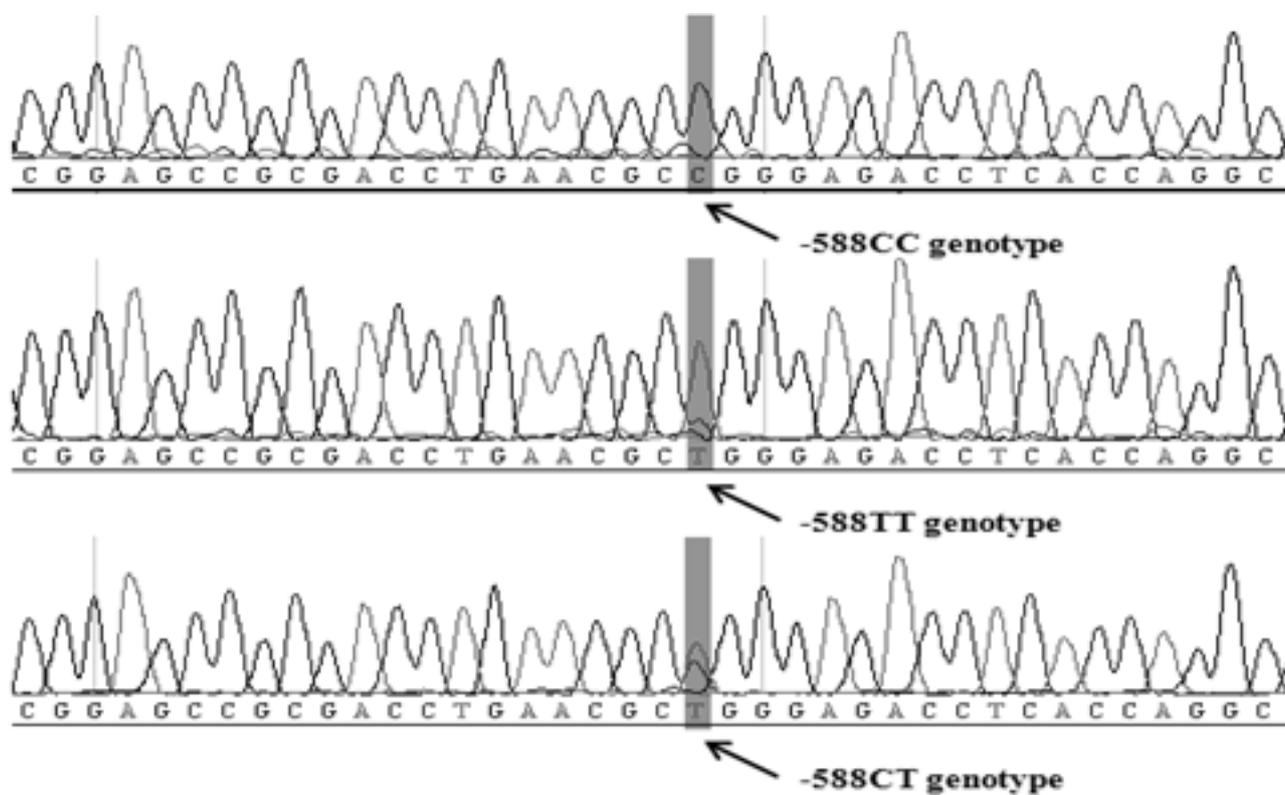


Рис. 2. Хроматограмма участка гена GCLM, содержащего полиморфизм -588C/T.

ние ртути определяли с помощью инверсионной вольтамперометрии.

Генетический анализ исследуемых генов

Генетический анализ проводили с помощью ПЦР. Были подобраны праймеры для определения полиморфизма в генах *GCLM*, *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1*. Олигонуклеотидная последовательность для прямого и обратного праймеров приведена в таблице 1.

Генотипирование гена *GCLM*

Набор представленных выше праймеров предназначен для получения методом ПЦР фрагмента промотора гена *GCLM* в 329 п.о., охватывающий –588С/Т полиморфный сайт и дополнительный сайт для рестриктазы *MspI* в качестве контроля. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 2мкл геномной ДНК; 0,5 мкл каждого праймера, 0,25 мкл dNTP, 2,5 мкл 10хПЦР буфера, стерильной воды 19,65мкл и 0,1мкл (0,02 У/мкл) Taq-полимеразы.

Продукты амплификации анализировали в 3% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и визуализировали фрагменты в проходящем УФ-свете. Электрофорез проводили в камере для горизонтального электрофореза Gel Doc (Bio-Rad, США). В качестве электрода использовали 1х TAE-буфер (40 мМ Трис, 20 мМ уксусной кислоты, 1 мМ ЭДТА).

Документирование полученных результатов проводили, используя систему документаций гелей Gel Doc с программным обеспечением QuantityOne (Bio-Rad, США). Размеры молекул анализируемых образцов ДНК определяли путем сопоставления их электрофоретической подвижности в геле с подвижностью маркеров (DNA Ladder 1kb, Ferments).

После проведения рестрикции участка гена *GCLM* образцы с генотипом СС были идентифицированы наличием продуктов 200-, 84- и 45-п.н.) в гель-электрофорезе; у лиц с генотипом СТ были идентифицированы 200-, 129-, 84- и 45-п.н. и те, у которых были идентифицированы 200 и 129 п.н., являлись носителями генотипа ТТ, как показано на рисунке 1.

Для подтверждения результатов рестрикции было проведено секвенирование всех исследуемых образцов. Пример электрофореграммы приведен на рисунке 2.

Генотипирование гена *GSTP1*

Смесь для амплификации объемом 10 мкл включала 100–200 нг геномной ДНК; 10 пкмоль каждого праймера,

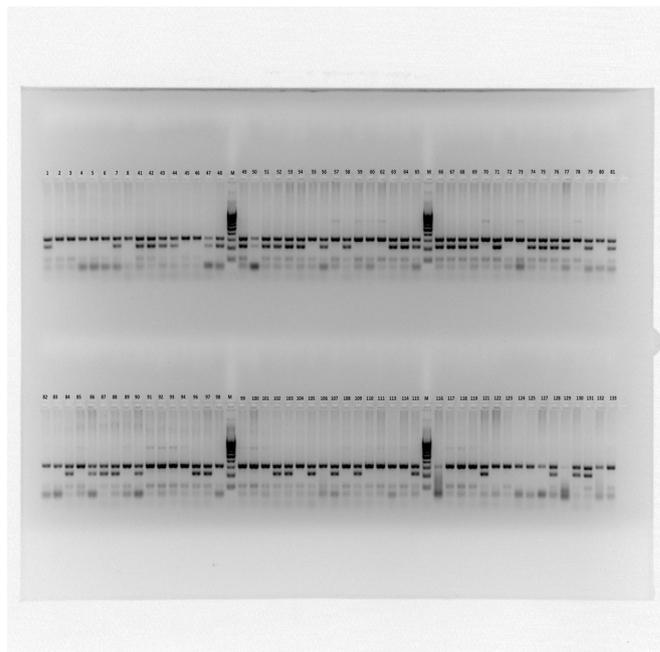


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов ПЦР генов *GSTM1*, *GSTT1* и *CYP1A1*

10 мМ dNTP, 2,5 мкл 10хПЦР буфера (10 мМ KCl, 100 мМ Трис HCl, pH 9,0) и 0,5 единицы ДНК-полимеразы [11].

Продукты амплификации анализировали в 3% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и визуализировали фрагменты в проходящем УФ-свете. Наличие или отсутствие полос позволяло судить о наличии или отсутствии полиморфизмов.

Генотипирование делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1*

Определение делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1*, проводили методом ПЦР в мультиплексном режиме. При проведении ПЦР допускалось одновременное генотипирование обоих генов, причем ген *CYP1A1* был включен в качестве внутреннего контроля для проверки успешности ПЦР в случае отсутствия обоих генов. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала 30–50 нг геномной ДНК образцов, 15 пкмоль каждого праймера (таблица 2); 10мМ dNTP, 2 мкл 10хПЦР буфера (10мМ KCL, 100 мМ Трис-HCl, pH 9.0) b 0.5 У ДНК — полимеразы.

Программа ПЦР амплификации включала: горячий старт 94 °С, денатурацию 94 °С в течение 4 минут; 35 циклов: 94 °С — 30 секунд, 59 °С — 60 секунд, 72 °С — 60 секунд; финальная элонгация 72 °С — 10 минут. Продукты мультиплексной ПЦР анализировали в 2% агарозном геле рисунок 3.

Таблица 2. Характеристика исследуемой и контрольной групп

	Исследуемая группа N=90	Контрольная группа N=91	P-значение
Возраст, год, среднее \pm SD	57 \pm 12.4	53 \pm 6.2	p>0.05
Женщины, n (%)	49 (54.4)	47 (51.6)	p>0.05
Мужчины, n (%)	41 (45.6)	44 (48.4)	p>0.05
Индекс массы тела (ИМТ), n (%)			
<20 кг/м ²	5 (5.56)	7 (7.7)	
20–25 кг/м ²	10 (11.1)	18 (19.8)	
25–30 кг/м ²	31 (34.4)	48 (52.7)	
> 30 кг/м ²	42 (46.7)	18 (19.8)	
Курение, n (%)			
Не курящие	72 (80.0)	70 (76.9)	p>0.05
Курящие	18 (20.0)	21 (23.1)	
Пациенты с гипертонией, n (%)	41 (45.6)	-	
Содержание ртути в моче (среднее \pm SD) (мкг Hg / л)	2.53 \pm 0,9	0.17 \pm 0.05	p<0.05

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и *GCLM* в исследуемых группах

Гены	Основная группа (жители Темиртау)	Контрольная группа
	Частота генотипов, %	Частота генотипов, %
GCLMC/C	94,4 (84)	98,9 (89)
GCLMC/T	4,4 (4)	1,1 (1)
GCLMT/T	2,2 (2)	-
GSTP1 ^{ile/ile}	60,0 (54)	72,2 (65)
GSTP1 ^{ile/val}	35,3 (32)	22,2 (20)
GSTP1 ^{val/val}	4,5 (4)	5,6 (5)
GSTT1+	41,1 (37)	70,0 (63)
GSTT1-	58,9 (53)	30,0 (27)
GSTM1+	44,4 (40)	50,0 (45)
GSTM1-	55,6 (50)	50,0 (45)
GSTT1+GSTM1	12,2 (11)	33,3 (30)

О наличии или отсутствии делеционного полиморфизма гена *GSTM1* свидетельствует присутствие или в отсутствие полосы из 480 пар оснований (п.о.), гена *GSTT1* — полосы из 215 п.о., соответственно. Полосы в 312 п.о. (соответствуют CYP1A1 гену) должны быть в наличии, и они использовались в качестве внутреннего контроля для документирования успешной ПЦР амплификации [12].

Статистический анализ

Тест Mann-Whitney использовался для определения различий в параметрах (содержание ртути в моче) между исследуемыми группами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel и Graph Pad Prism 6.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайн-

берга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты исследования и их обсуждение

В Казахстане одним из основных источников загрязнения ртутью окружающей среды был завод «Карбид», расположенный в г. Темиртау. С 1950 по 1997 гг происходил сброс сточных вод ацетальдегидного производства ПО «Карбид» в реку Нуру. Появление ртути в пойме реки обусловлено главным образом летучей золой электростанции. Максимальная концентрация ртути была обнаружена в 15 км ниже источника загрязнения. Протяженность ртутной экспозиции вниз по течению составляла около 75 км, где по оценкам сосредотачивалось около

Таблица 4. Сравнение результатов рестрикции и генотипирования участка гена GCLM

№ исследуемого образца	Результаты рестрикции			Результаты генотипирования		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
1	+			+		
2	+					
3	+					
28		+			+	
56		+		+		
59		+		+		
67		+		+		
91		+		+		
120		+		+		
123		+		+		
131		+		+		
135			+	+		
138		+		+		
140		+				+
141		+				
143		+			+	
144			+			+
146		+		+		
148		+		+		
149	+			+		
150		+		+		
152			+	+		
153	+				+	
154	+			+		
157	+			+		
166	+				+	
167		+			+	
172	+			+		
173	+			+		
178		+		+		
180		+		+		

Таблица 5. Частота аллелей и генотипов GSTM1, GSTT1, GSP1 GCLM и содержание ртути в моче у лиц, проживающих в регионе Темиртау

Гены	Частота аллелей	Частота генотипов, %	Содержание ртути в моче, мкг/л
GCLM ^{CC}	89,2 (132)	86,5 (64)	2,40±1,35
GCLM ^{CT}		5,4 (4)	1,9±0,2
GCLM ^{TT}	10,8 (16)	8,1 (6)	1,32±0,78
GSTP1 ^{ile/ile}	76,7 (132)	60,5 (52)	2,44±1,5
GSTP1 ^{ile/val}		32,5 (28)	2,31±1,0
GSTP1 ^{val/val}	23,3 (40)	7 (6)	2,24±1,3
GSTT1+		63 (51)	2,23±1,2
GSTT1-		37 (30)	2,24±1,5
GSTM1+		56,2 (50)	1,49±0,49
GSTM1-		43,8 (39)	2,91±0,9

9,4 тонн ртути. Характеристика экспонированных и неэкспонированных лиц приведена в таблице 2. Средний возраст индивидуумов, подвергшихся воздействию ртути, составил $54 \pm 13,5$ лет, а неэкспонированных лиц — $53 \pm 13,2$ года. Не обнаружено существенных различий в распределении по возрасту, полу и курению табака между группами. Экспонированная группа преимущественно состояла из пенсионеров (42%), школьных учителей (23%), бывших шахтеров (7%), водителей (6%), домохозяйек и безработных (6%).

Было обнаружено статистически значимое различие между исследуемыми группами по содержанию ртути в моче.

Основные результаты по частотам встречаемости генотипов генов *GCLM*, *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в исследуемых группах представлены в таблице 3. Распределение генотипов не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга.

Генотипы *TT*, *CT*, и *CC* гена *GCLM* присутствовали в 2 (2,2%), 4 (4,4%), и 84 (94,4%) образцов в основной группе, соответственно, и в контрольной группы присутствовали 0 (0,0%), 1 (1,1%), 89 (98,9%), соответственно. Необходимо отметить, что результаты генотипирования участка гена *GCLM* частично подтвердились с результатами рестрикции таблица 4. По результатам 31 генотипированных образцов только у 9 лиц совпал с результатами рестрикции.

Согласно полученным результатам генетического анализа гена *GSTP1* ~<1051le гомозиготный тип (дикий тип) является наиболее частым в исследуемых группах: в основной группе — 60%, в контрольной — 72,2%. Гетерозиготные носители этого полиморфизма преобладали среди жителей Темиртауского региона 35,3%, а в контрольной группе всего 22,2%. Различие результатов мутантного аллеля между жителями Темиртауского региона и контрольными образцами не было значительным, 4,5% и 5,6% соответственно.

Делеция гена *GSTT1* было обнаружено у 58,9% и 30,0% участников исследования основной и контрольной групп, соответственно. Делеция гена *GSTM1* было обнаружено у 55,6% жителей Темиртауского региона и у 50,0% участников контрольной группы. У большинства жителей Темиртауского региона выявлена делеция генов *GSTT1* и *GSTM1*, но частота делеций обоих генов у одного индивидуума выше у контрольных лиц 30 (33,3%), а у жителей Темиртауского региона этот показатель значительно ниже — 11 (12,2%).

Участники исследования, проживающие в регионе Темиртау, были обследованы на содержание ртути в моче

для определения ассоциации с глутатионовыми генами детоксикации. В статистических моделях, сравнивающих уровни ртути среди групп генотипов, все полиморфизмы были разделены на основные гомозиготные, гетерозиготные и малые гомозиготные группы, за исключением полиморфизмов делеции *GSTM1* и *GSTT1*, которые были разделены на две группы генотипов (двойная делеция по сравнению по меньшей мере с одной неповрежденной копией) таблица 5.

Ген глутатион S-трансферазы M1 (*GSTM1*) был выбран для исследования на основании гипотезы о том, что наличие или отсутствие этого аллеля может быть связано с выраженностью поражения ртутью. В исследуемой группе 43,8% индивидуумов были гомозиготными по нефункциональному нулевому аллелю *GSTM1* (*GSTM1*-) (таблица 4). Лица с фенотипом *GSTM1* (-/-) показали более высокую концентрацию ртути в моче, чем лица *GSTM1* + ($F = 21,51$, $p < 0,05$). Локус *GSTT1* был полиморфным в популяции с частотой нулевого генотипа *GSTT1* ~<37%, но не было обнаружено связи между распределением нулевого фенотипа *GSTT1* и уровнем ртути в моче ($F = 0,11$, $p = 0,74$). Результаты для генов *GSTT1* и *GCLM* были схожи с геном *GSTP1* без какой-либо связи между полиморфным аллелем и уровнем ртути ($F = 0,15$, $p = 0,85$). Интересно, что межличностные отличия по биомаркерам ртути могут быть частично объяснены генетическими факторами. Наши результаты подтверждают эту гипотезу. Например, ртуть выводится из организма после конъюгации с глутатионом, который включен в глутатион-S-трансферазы (*GSTs*, *GST theta 1*, *GSTT1*, *GST mu 1*, *GSTM1*, *GST pi 1*, *GSTP1*) и косвенно зависит от ферментов глутатионного синтеза и путей деградации (каталитическая и модификационная глутамат-цистеин-лигаза, *GCLC*, *GCLM*, глутатионсинтетаза, *GSS*, глутатионредуктаза, *GSR*, γ -глутамилтрансфераза 1, *GGT1*) [13]. Генетический полиморфизм характерен для генов глутатиона, которые участвуют в распределении, метаболизме и элиминации ртути. Как отмечалось в недавних эпидемиологических исследованиях, такие полиморфизмы могут влиять на уровни биомаркеров ртути, что в конечном итоге может улучшить понимание индивидуальных отличий ртутного воздействия [14, 15]. Эти данные подтверждают, что генетические полиморфизмы в ключевых генах, выводящих ртуть, могут лежать в основе различий в распределении и накоплении ртути в организме.

Заключение

Это исследование расширяет знания о генетических ассоциациях с уровнями биомаркеров ртути. Результаты показывают, что полиморфизм в *GSTM1* может влиять на уровень ртути в моче, хотя необходимы дальнейшие исследования. Будущие исследования ге-

нетических факторов, влияющих на токсичность ртути, должны оценивать основные источники воздействия ртути (употребление воды, рыбы и других продуктов) в более крупных когортах, используя все биомаркера (мочу, кровь, волосы). В исследуемом регионе патологический эффект ртути сохраняется на населении.

Токсическое воздействие ртути может быть связано с продолжительностью проживания населения на пострадавшей территории. Обнаруженные повышенные уровни неорганической ртути в моче облученных лиц указывают на то, что её вредное воздействие на здоровье населения остается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lomaestro B., Malone M. Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues // *Ann. Pharmacother.* — 1995. — Vol. 29(12). — P. 1263–1273.
2. Forman H., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — Vol. 30(1–2). — P. 1–12.
3. Hayes J., Strange R. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61(3). — P. 154–166.
4. Rajmakers M., Bruggeman S., Steegers E., Peters W. Distribution of components of the glutathione detoxification system across the human placenta after uncomplicated vaginal deliveries // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23(6). — P. 490–496.
5. Antila S., Hirvonen A., Vainio H., Husgafvel-Pursiainen K., Hayes J., Ketterer B. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53(23). — P. 5643–5648.
6. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A., Ambrosone C., Autrup H., Autrup J., Baranova H., Bathum L., Benhamou S., Boffetta P., Bouchardy C., Breskvar K., Brockmoller J., Cascorbi I., Clapper M., Coutelle C., Daly A., Dell’Omo M., Dolzan V., Dresler C., Fryer A., Haugen A., Hein D., Hildesheim A., Hirvonen A., Hsieh L., Ingelman-Sundberg M., Kalina I., Kang D., Kihara M., Kiyohara C., Kremers P., Lazarus P., Le Marchand L., Lechner M., van Lieshout E., London S., Manni J., Maugard C., Morita S., Nazar-Stewart V., Noda K., Oda Y., Parl F., Pastorelli R., Persson I., Peters W., Rannug A., Rebbeck T., Risch A., Roelandt L., Romkes M., Ryberg D., Salagovic J., Schoket B., Seidegard J., Shields P., Sim E., Sinnet D., Strange R., Stücker I., Sugimura H., To-Figueras J., Vineis P., Yu M., Taioli E. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10(12). — P. 1239–1248.
7. Gundacker C., Komarnicki G., Jagiello P., Gencikova A., Dahmen N., Wittmann K. J. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci. Total. Environ.* — 2007. — Vol. 385. — No. 1–3. — P. 37–47.
8. Watson M., Stewart R., Smith G., Massey T., Bell D. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution // *Carcinogenesis.* — 1998. — Vol. 19. — P. 275–280.
9. Nakamura S., Sugiyama S., Fujioka D., Kawabata K., Ogawa H., Kugiyama K. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108(12). — P. 1425–1427.
10. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Research.* — 1988. — Vol. 16(3). — P. 1215.
11. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 1999. — Vol. 54(8). — P. 693–696.
12. Lee K., Kim S., Woo H., Hong Y., Cho H. C. Increased frequencies of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia // *Blood.* — 2001. — Vol. 98(12). — P. 3483–3485.
13. Ballatori N., Clarkson T. Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes // *Fundam Appl Toxicol.* — 1985. — Vol. 5(5). — P. 816–831.
14. Gundacker C., Wittmann K., Kukuckova M., Komarnicki G., Hikkel I., Gencik M. Genetic background of lead and mercury metabolism in a group of medical students in Austria // *Environ Res.* — 2009. — Vol. 109. — P. 786–796.
15. Custodio H., Harari R., Gerhardssoon L., Skerfving S., Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury // *Arch Environ Occup Health.* — 2005. — Vol. 60. — P. 17–23.

© Шинетова Ляззат Еремковна (Lyazzat_daniar@mail.ru), Векеева Саулемай Айдаровна (alima77764@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»