

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GSTM1, GSTT1, GSTP1 НА СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОВ В КРОВИ У ПЛАВИЛЬЩИКОВ ПРОИЗВОДСТВА СПЛАВОВ ЦВЕТНЫХ МЕТАЛЛОВ

Д.Р. Шаихова, А.М. Амромина, И.А. Берёза, А.С. Шастин,
В.Г. Газимова, М.П. Сутункова, В.Б. Гурвич

Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

Известно, что ионы тяжелых металлов способны приводить к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК). В адаптации и ответе на окислительный стресс участвуют глутатион-*S*-трансферазы (GST). У генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* существует большое количество описанных полиморфизмов, однако наиболее значимыми являются делеционные *GSTM1*, *GSTT1* и *Ile105Val* для *GSTP1*.

Изучена взаимосвязь генетического полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и содержания металлов в крови у плавильщиков, занятых в процессе рафинирования чернового свинца.

Обследовано 55 человек – мужчины, работающие в профессии плавильщика отделения рафинирования металлургического (плавильного) цеха. Массовая концентрация металлов в крови была определена методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой. Определение делеционного полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1* проводилось с помощью ПЦР-РВ с SYBR-GREEN, а полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* с помощью готового коммерческого набора «SNP-Скрин». Статистическая обработка результатов проводилась с применением критерия Манна – Уитни.

Содержание металлов в крови у рабочих не имело статистически достоверных различий относительно генотипов *GSTT1* и *GSTP1*. Однако выявлено, что у людей с делеционным генотипом *GSTM1* достоверно выше содержание мышьяка в крови.

В результате проведенного исследования установлено, что повышенный уровень мышьяка в крови в условиях воздействия вредных производственных факторов может быть обусловлен наличием делеционного генотипа *GSTM1*. Данный факт в дальнейшем можно использовать для выявления наиболее уязвимых групп лиц в условиях высокого уровня воздействия мышьяка.

Ключевые слова: ксенобиотики, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, глутатион-*S*-трансферазы, тяжелые металлы, мышьяк, полиморфизмы.

Химическое загрязнение окружающей среды продолжает оставаться одним из приоритетных санитарно-эпидемиологических факторов риска для здоровья человека, особенно для работников, занятых во вредных условиях труда.

Например, в воздухе рабочей зоны плавильщиков на производстве рафинирования свинца находится большое количество металлов, входящих в состав свинцового кека: свинец, сурьма, медь, сера, висмут, мышьяк, олово и др.

© Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Берёза И.А., Шастин А.С., Газимова В.Г., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., 2022

Шаихова Дарья Рамильевна – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: darya.boo@mail.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>).

Амромина Анна Михайловна – младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: amrominaam@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>).

Берёза Иван Андреевич – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: berezaiia@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>).

Шастин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела организации медицины труда (e-mail: shastin@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8363-5498>).

Газимова Венера Габдрахмановна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом организации медицины труда (e-mail: venera@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3591-3726>).

Сутункова Марина Петровна – доктор медицинских наук, директор (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Гурвич Владимир Борисович – доктор медицинских наук, научный руководитель (e-mail: gurvich@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Известно, что ионы тяжелых металлов способны приводить к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК), которые вызывают окислительный стресс в клетке, приводя к нарушениям клеточных структур [1, 2].

В адаптации и ответе на окислительный стресс участвуют глутатион-S-трансферазы (GST). Для генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 существует большое количество описанных полиморфизмов, однако наиболее значимыми являются делеции в GSTM1, GSTT1 и Ile105Val для GSTP1. Данные полиморфизмы приводят либо к отсутствию фермента, либо к снижению его активности. Как следствие, описанные мутации могут приводить к пониженной устойчивости к воздействию тяжелых металлов [3–6].

Исследования по изучению генетической предрасположенности работников дают больше информации по патогенезу заболевания и позволяют выявить более уязвимые группы лиц в отношении воздействия вредных производственных факторов, что важно для разработки и реализации мероприятий по управлению риском здоровью на рабочем месте, включая персонализированные медико-профилактические программы.

Цель исследования – изучить взаимосвязь генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 и содержания металлов в крови у плавильщиков, занятых в процессе рафинирования чернового свинца.

Материал и методы. Обследовано 55 человек: мужчины, работающие в профессии плавильщика отделения рафинирования металлургического (плавильного) цеха предприятия по производству сплавов цветных металлов; возраст – от 28 до 56 лет (средний возраст – $40,94 \pm 7,04$ г.). Выборка была этнически однородна. Массовая концентрация металлов (Pb, N = 54; Cd, N = 52; Sb, N = 43; As, N = 43) в крови определена методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой. ДНК выделяли из периферической крови по стандартной методике, определение полиморфизмов было проведено по описанной нами ранее методике [7].

Для GSTT1 и GSTM1, поскольку анализ генотипа не различает нормальную гомозиготу (I/I) и гетерозиготу (I/D), мы использовали рецессивную модель с использованием переменных I/* (I/I или I/D) и DD (нулевой аллель). Для полиморфизма GSTP1 Ile105Val использовали доминантную генетическую модель (Ile/Ile против Val/*) и объединили Ile/Val и Val/Val в одну группу. Для оценки различий показателей применен критерий Манна – Уитни и χ^2 с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Данные на нормальность распределения были проверены с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc, USA).

Результаты и их обсуждение. В настоящем исследовании мы изучили взаимосвязь генетическо-

го полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 и содержания металлов в крови у плавильщиков отделения рафинирования металлургического (плавильного) цеха предприятия по производству сплавов цветных металлов. Распределение аллелей у изученных генотипов соответствовало среднему по европейской популяции (рисунок), следовательно, данная выборка однородна. Далее она была разделена на две группы по наличию предрасположенности или ее отсутствию по каждому из генотипов: нормальный генотип / гетерозигота и делеционный генотип для GSTM1 и GSTT1, нормальный генотип и мутантный генотип / гетерозигота для GSTP1.

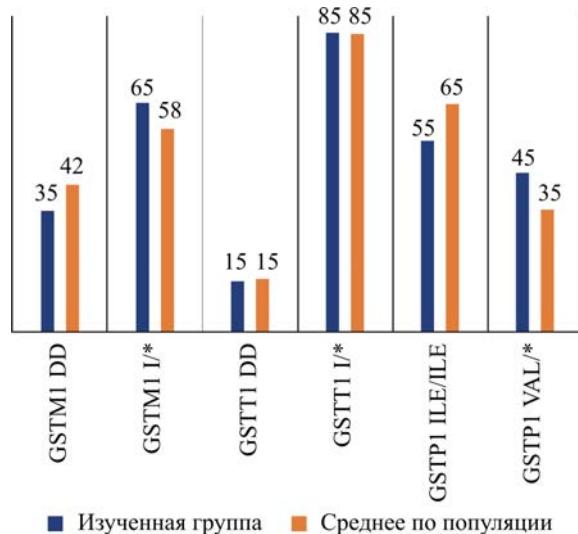


Рис. Распределение частот генотипов GSTM1, GSTT1, GSTP1 у плавильщиков отделения рафинирования металлургического (плавильного) цеха предприятия по производству сплавов цветных металлов и средние частоты по популяции: I/* – нормальный генотип / гетерозигота, DD – делеционный (мутантный) генотип, Ile/Ile – нормальный генотип, Val/* – мутантный генотип / гетерозигота (GSTM1: $\chi^2 = 0,76$, $p = 0,3833$; GSTT1: $\chi^2 = 0,04$, $p = 0,84$; GSTP1: $\chi^2 = 1,69$, $p = 0,1939$)

Содержание металлов в крови по частотам генотипов (для наглядности использованы средние значения) и достоверность различий представлены в таблице.

В целом содержание металлов в крови у рабочих, подвергающихся одному воздействию, не имело статистически достоверных различий относительно генотипов GSTT1 и GSTP1. Вероятно, это связано с тем, что встречаемость мутантных аллелей у данных генов ниже, чем мутантного GSTM1, и небольшой объем выборки не дает установить значимые отличия у этих двух генотипов.

Быстрое выведение тяжелых металлов из организма происходит благодаря повышению их гидрофильных свойств в результате ферментативной активности глутатион-трансфераз. Вероятно, для свинца, сурьмы и кадмия в данном случае работают компенсаторные пути детоксикации, которые включают работу других ферментов.

Средние значения содержания металлов в крови у разных генотипов GSTs

Металл	GSTT			GSTM			GSTP		
	I/*	DD	P-value	I/*	DD	P-value	Ile/Ile	Val/*	P-value
Cd, мкг/дм ³	0,362 ± 0,06 (n = 44)	0,408 ± 0,18 (n = 8)	0,91	0,386 ± 0,07 (n = 34)	0,338 ± 0,1 (n = 18)	0,69	0,4 ± 0,08 (n = 24)	0,342 ± 0,08 (n = 28)	0,56
As, мкг/дм ³	7,07 ± 1,78 (n = 36)	4,771 ± 2,67 (n = 7)	0,48	4,00 ± 0,91 (n = 27)	11,24 ± 3,66 (n = 16)	0,02	6,448 ± 3,03 (n = 19)	6,893 ± 1,46 (n = 24)	0,21
Sb, мкг/дм ³	8,87 ± 0,71 (n = 36)	8,776 ± 0,87 (n = 7)	0,78	9,15 ± 0,94 (n = 27)	8,34 ± 0,44 (n = 16)	0,66	8,908 ± 1,21 (n = 19)	8,809 ± 0,58 (n = 24)	0,67
Pb, мкг/дм ³	369,39 ± 23,8 (n = 46)	416,01 ± 51,6 (n = 8)	0,49	392,04 ± 28,3 (n = 35)	347,33 ± 32,44 (n = 19)	0,55	366,7 ± 37,87 (n = 24)	384 ± 25,02 (n = 30)	0,76

При мечание: I/* – нормальный генотип / гетерозигота, DD – делеционный (мутантный) генотип, Ile/Ile – нормальный генотип, Val/* – мутантный генотип / гетерозигота. В таблице указаны средние значения и ошибка среднего, жирным выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Несмотря на то что для перечисленных выше металлов не было выявлено статистически значимых отличий, для мышьяка была установлена связь с делецией в гене GSTM1 – у мутантного генотипа в 3 раза выше концентрация мышьяка в крови по сравнению с нормальным генотипом ($p = 0,02$).

Один из путей метаболизма мышьяка – связывание с определенными белками [8] либо конъюгации с глутатионом [9]. После последующих этапов метилирования данный путь приводит к двум конечным продуктам: монометиларсоновой кислоте (MMA) и диметиларсиновой кислоте (DMA). Метаболиты MMA и DMA менее токсичны, чем неорганические соединения, и легче выводятся с мочой [10, 11]. Члены семейства GST: GSTP1, GSTT1 и GSTM1 могут влиять на способность метаболизировать мышьяк в зависимости от уровня экспрессии и наличия различных вариантов аллелей [12–19]. Так, González-Martínez et al. показали, что делеционный вариант GSTM1 негативно влияет на экскрецию мышьяка почками в связи с его сниженной ферментативной активностью. Содержание метаболитов мышьяка в моче снижалось пропорционально увеличению обще-

го содержания мышьяка при наличии делеционного генотипа GSTM1. Для генотипов GSTT1 и GSTP1 таких закономерностей не было установлено [20]. Данный факт говорит о том, что GSTM1 вносит большой вклад в метаболизм мышьяка, и наличие делеционного генотипа может приводить к высоким концентрациям мышьяка в крови, в связи с его пониженной ферментативной активностью.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что повышенный уровень мышьяка в крови в условиях воздействия вредных производственных факторов может быть обусловлен наличием делеционного генотипа GSTM1. Данный факт в дальнейшем можно использовать для выявления наиболее уязвимых групп лиц в условиях высокого уровня воздействия мышьяка, а также для своевременного проведения профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage // Curr. Top. Med. Chem. – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 529–539. DOI: 10.2174/1568026013394831
2. Flora S.J.S., Mittal M., Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol. 128, № 4. – P. 501–523.
3. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity / M.A. Nourozi, M. Neghab, J.T. Bazzaz, S. Nejat, Y. Mansoori, S.J. Shahtaheri // Arch. Toxicol. – 2018. – Vol. 92, № 6. – P. 1983–1990. DOI: 10.1007/s00204-017-2104-9
4. Klusek J., Głuszek S., Klusek J. GST gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer development // Contemp. Oncol. (Pozn.). – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 219–221. DOI: 10.5114/wo.2014.41388
5. Farmohammadi A., Arab-Yarmohammadi V., Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs1138272 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 1167–1172. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.4.1167
6. Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene / J. Sirivarasai, W. Wanakul, S. Kaojarern, S. Chanprasertyothin, N. Thongmung, W. Ratanachaiwong, T. Sura, P. Sritara // Biomed Res. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 474963. DOI: 10.1155/2013/474963
7. Особенности генетического полиморфизма генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 у рабочих Нижнетагильского металлургического комбината с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Д.Р. Шаихова, А.М. Амромина, И.А. Ситников,

- М.П. Сутункова, В.Б. Гурвич, С.Г. Астахова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Т. 1, № 12. – С. 36–40. DOI: 2219-5238/2021-29-12-36-40
8. Naranmandura H., Suzuki N., Suzuki K.T. Trivalent arsenicals are bound to proteins during reductive methylation // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19, № 8. – P. 1010–1018. DOI: 10.1021/tx060053f
9. A new metabolic pathway of arsenite: Arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19 / T. Hayakawa, Y. Kobayashi, X. Cui, S. Hirano // Arch. Toxicol. – 2005. – Vol. 79, № 4. – P. 183–191. DOI: 10.1007/s00204-004-0620-x
10. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation // Toxicology. – 2002. – Vol. 181–182. – P. 211–217. DOI: 10.1016/s0300-483x (02) 00285-8
11. Tseng C.-H. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective // J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 1–22. DOI: 10.1080/10590500701201695
12. Schuliga M., Chouchane S., Snow E.T. Upregulation of Glutathione-Related Genes and Enzyme Activities in Cultured Human Cells by Sublethal Concentrations of Inorganic Arsenic // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol. 70, № 2. – P. 183–192. DOI: 10.1093/toxsci/70.2.183
13. Cancer pharmacogenetics: Study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure / L. Quiñones, K. Lee, F.N. Varela, M. Escala, K. García, L. Godoy, A. Castro, J. Soto [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2006. – Vol. 134, № 4. – P. 499–515. DOI: 10.4067/s0034-98872006000400015
14. Individual variations in inorganic arsenic metabolism associated with AS3MT genetic polymorphisms / T. Agusa, J. Fujihara, H. Takeshita, H. Iwata // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 2351–2382. DOI: 10.3390/ijms12042351
15. Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers / B. Janasik, E. Reszka, M. Stanislawska, E. Wieczorek, W. Fendler, W. Wasowicz // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 2015. – Vol. 88, № 6. – P. 807–818. DOI: 10.1007/s00420-014-1009-7
16. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: Study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes / S. De Chaudhuri, P. Ghosh, N. Sarma, P. Majumdar, T.J. Sau, S. Basu, S. Roychoudhury, K. Ray, A.K. Giri // Environ. Health Perspect. – 2008. – Vol. 116, № 4. – P. 501–505. DOI: 10.1289/ehp.10581
17. Relationship between genotype and enzyme activity of S-transferases M1 and P1 in Chinese / S. Zhong, S.-F. Zhou, X. Chen, S.Y. Chan, E. Chan, K.-Y. Ng, W. Duan, M. Huang // Eur. J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 28, № 1–2. – P. 77–85. DOI: 10.1016/j.ejps.2006.01.002
18. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase (GST) superfamily and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam / T. Agusa, H. Iwata, J. Fujihara, T. Kunito, H. Takeshita, T.B. Minh, P.T.K. Trang, P.H. Viet, S. Tanabe // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2010. – Vol. 242, № 3. – P. 352–362. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.007
19. Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes / T. Ramprasath, P.S. Murugan, A.D. Prabakaran, P. Gomathi, A. Rathinavel, G.S. Selvam // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 407, № 1. – P. 49–53. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.097
20. As3MT and GST Polymorphisms Influencing Arsenic Metabolism in Human Exposure to Drinking Groundwater / F. González-Martínez, D. Sánchez-Rodas, N.M. Varela, C.A. Sandoval, L.A. Quiñones, B. Johnson-Restrepo // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 14. – P. 4832. DOI: 10.3390/ijms21144832

*Влияние генетического полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* на содержание металлов в крови у плавильщиков производства сплавов цветных металлов / Д.Р. Шаихова, А.М. Амромина, И.А. Берёза, А.С. Шастин, В.Г. Газимова, М.П. Сутункова, В.Б. Гуревич // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 176–181. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.17*

Research article

EFFECTS OF GENETIC POLYMORPHISMS OF GSTM1, GSTT1 AND GSTP1 GENES ON BLOOD METAL LEVELS IN NON-FERROUS METAL ALLOY SMELTER OPERATORS

D.R. Shaikhova, A.M. Amromina, I.A. Bereza, A.S. Shastin, V.G. Gazimova, M.P. Sutunkova, V.B. Gurvich

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popova Str., Ekaterinburg, 620014, Russian Federation

Heavy metal ions are known to induce generation of a large number of reactive oxygen species (ROS). Glutathione S-transferases (GSTs) play an important role in adaptation and response to oxidative stress. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes have numerous described polymorphisms, the most significant being GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Ile105Val deletion ones.

Our objective was to study the relationship between the genetic polymorphism of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and blood levels of metals in smelter operators engaged in crude lead refining.

We examined 55 male lead-refining furnace operators working at a non-ferrous metal alloy plant. Blood metal concentrations were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms were determined using real-time SYBR Green qPCR and that of GSTP1 Ile105Val – using a commercial SNP Screening Kit. Statistical data processing was carried out using the Mann – Whitney U-test.

Blood levels of industry-specific metals were not statistically different between the workers with GSTT1 and GSTP1 genotypes. We established, however, that men with the null genotype of GSTM1 had significantly higher blood arsenic levels.

Our findings indicate that a high blood arsenic level associated with occupational exposure may be attributed to the GSTM1 null genotype. This observation can be used to identify the most vulnerable groups of individuals at risk of overexposure to arsenic.

Keywords: xenobiotics, GSTM1, GSTT1, GSTP1, glutathione S-transferases, heavy metals, arsenic, polymorphisms.

References

1. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2001, vol. 1, no. 6, pp. 529–539. DOI: 10.2174/1568026013394831
2. Flora S.J.S., Mittal M., Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Indian J. Med. Res.*, 2008, vol. 128, no. 4, pp. 501–523.
3. Nourozi M.A., Neghab M., Bazzaz J.T., Nejat S., Mansoori Y., Shahtaheri S.J. Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Arch. Toxicol.*, 2018, vol. 92, no. 6, pp. 1983–1990. DOI: 10.1007/s00204-017-2104-9
4. Klusek J., Głuszek S., Klusek J. GST gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer development. *Contemp. Oncol. (Pozn.)*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 219–221. DOI: 10.5114/wo.2014.41388

© Shaikhova D.R., Amromina A.M., Bereza I.A., Shastin A.S., Gazimova V.G., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., 2022

Daria R. Shaikhova – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: darya.boo@mail.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>).

Anna M. Amromina – Junior Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: amrominaam@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0001-8794-7288>).

Ivan A. Bereza – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: berezaia@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>).

Aleksandr S. Shastin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Occupational Medicine Organization (e-mail: shastin@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8363-5498>).

Venera G. Gazimova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Occupational Medicine Organization (e-mail: venera@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3591-3726>).

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Vladimir B. Gurvich – Doctor of Medical Sciences, Scientific Director (e-mail: gurvich@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

5. Farmohammadi A., Arab-Yarmohammadi V., Ramzanpour R. Association analysis of rs1695 and rs1138272 variations in GSTP1 gene and breast cancer susceptibility. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 1167–1172.
6. Sirivarasai J., Wanankul W., Kaojarern S., Chanprasertyothin S., Thongmung N., Ratanachaiwong W., Sura T., Sri-tara P. Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. *Biomed. Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 474963. DOI: 10.1155/2013/474963
7. Shaikhova D.R., Amromina A.M., Sitnikov I.A., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Astakhova S.G. Features of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Genetic Polymorphism in Nizhny Tagil Metallurgical Plant Workers with Cardiovascular Diseases. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*, 2021, vol. 1, no. 12, pp. 36–40. DOI: 2219-5238/2021-29-12-36-40 (in Russian).
8. Naranmandura H., Suzuki N., Suzuki K.T. Trivalent arsenicals are bound to proteins during reductive methylation. *Chem. Res. Toxicol.*, 2006, vol. 19, no. 8, pp. 1010–1018. DOI: 10.1021/tx060053f
9. Hayakawa T., Kobayashi Y., Cui X., Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch. Toxicol.*, 2005, vol. 79, no. 4, pp. 183–191. DOI: 10.1007/s00204-004-0620-x
10. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*, 2002, vol. 181–182, pp. 211–217. DOI: 10.1016/s0300-483x(02)00285-8
11. Tseng C.-H. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 2007, vol. 25, no. 1, pp. 1–22. DOI: 10.1080/10590500701201695
12. Schuliga M., Chouchane S., Snow E.T. Upregulation of glutathione-related genes and enzyme activities in cultured human cells by sublethal concentrations of inorganic arsenic. *Toxicol. Sci.*, 2002, vol. 70, no. 2, pp. 183–192. DOI: 10.1093/toxsci/70.2.183
13. Quiñones L., Lee K., Varela F.N., Escala M., García K., Godoy L., Castro A., Soto J. [et al.]. Cancer pharmacogenetics: study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure. *Rev. Med. Chil.*, 2006, vol. 134, no. 4, pp. 499–515. DOI: 10.4067/s0034-98872006000400015 (in Spanish).
14. Agusa T., Fujihara J., Takeshita H., Iwata H. Individual variations in inorganic arsenic metabolism associated with AS3MT genetic polymorphisms. *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 2351–2382. DOI: 10.3390/ijms12042351
15. Janasik B., Reszka E., Stanislawska M., Wieczorek E., Fendler W., Wasowicz W. Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2015, vol. 88, no. 6, pp. 807–818. DOI: 10.1007/s00420-014-1009-7
16. De Chaudhuri S., Ghosh P., Sarma N., Majumdar P., Sau T.J., Basu S., Roychoudhury S., Ray K., Giri A.K. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes. *Environ. Health Perspect.*, 2008, vol. 116, no. 4, pp. 501–505. DOI: 10.1289/ehp.10581
17. Zhong S., Zhou S.-F., Chen X., Chan S.Y., Chan E., Ng K.-Y., Duan W., Huang M. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2006, vol. 28, no. 1–2, pp. 77–85. DOI: 10.1016/j.ejps.2006.01.002
18. Agusa T., Iwata H., Fujihara J., Kunito T., Takeshita H., Minh T.B., Trang P.T.K., Viet P.H., Tanabe S. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase (GST) superfamily and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2010, vol. 242, no. 3, pp. 352–362. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.007
19. Ramprasath T., Murugan P.S., Prabakaran A.D., Gomathi P., Rathinavel A., Selvam G.S. Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, vol. 407, no. 1, pp. 49–53. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.097
20. González-Martínez F., Sánchez-Rodas D., Varela N.M., Sandoval C.A., Quiñones L.A., Johnson-Restrepo B. As3MT and GST Polymorphisms Influencing Arsenic Metabolism in Human Exposure to Drinking Groundwater. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 14, pp. 4832. DOI: 10.3390/ijms21144832

Shaikhova D.R., Amromina A.M., Bereza I.A., Shastin A.S., Gazimova V.G., Sutunkova M.P., Gurvich V.B. Effects of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes on blood metal levels in non-ferrous metal alloy smelter operators. Health Risk Analysis, 2022, no. 3, pp. 176–181. DOI: 10.2166/health.risk/2022.3.17.eng

Получена: 04.08.2022

Одобрена: 01.09.2022

Принята к публикации: 21.09.2022