

Уянга Г.¹, Зандраа Ж.², Ганболд С.³, Онорсайхан С.¹, Алтанчимэг О.⁴, Сувд Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *GSTM1* И *GSTT1* СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ МОНГОЛИИ

¹Национальный центр общественного здоровья при Министерстве здравоохранения Монголии, 13381, г. Улан-Батор, Монголия; ²Частная лаборатория «Чорос онош», г. Улан-Батор, Монголия; ³Национальный институт судебной медицины, г. Улан-Батор, Монголия; ⁴Медицинский центр, сомон Борнуур, аймак Туве, Монголия

*Интенсивная урбанизация и социально-экономическое развитие страны с начала 1990-х годов значительно изменило жизненный образ монголов и эпидемиологическую структуру заболеваемости и смертности населения. В связи с этим представлены результаты исследования полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* у жителей Монголии с целью выявления влияния негативных для здоровья социально-экологических факторов на частоту распределения «нулевых» генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* в сторону их увеличения у людей, родившихся после 1990 г.*

Ключевые слова: *GSTM1*; *GSTT1*; «нулевой» полиморфизм; генетическая предрасположенность; этническое различие.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20(2): 38–42.

CHARACTERISTICS OF DISTRIBUTION FREQUENCY OF *GSTM1* AND *GSTT1* POLYMORPHIC GENES AMONG RESIDENTS OF MONGOLIA

Uyanga G.¹, Zandraa J.², Gandbold S.³, Unursaikhan S.¹, Altanchimeg O.⁴, Suvd D.¹

¹National Center of Public Health, Ministry of Health, 13381, Ulaanbaatar, Mongolia; ²Choros-Onosh Laboratory, Ulaanbaatar, Mongolia; ³National Institute of Forensic Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia; ⁴Hospital of Bornuur soum, Tuv aimag, Mongolia

*Intensive urbanization and socioeconomic development since the beginning of the 1990s significantly changed lifestyles of Mongolians as well as is resulted in rapid epidemiological transition in morbidity and mortality patterns. In regard to this we studied polymorphism of *GSTM1* and *GSTT1* genes null genotypes in Mongolian population in order to observe the influence of these negative to the health socio-economic impacts on frequencies of *GSTM1* and *GSTT1* genes null genotypes in people born after 1990.*

Key words: *GSTM1*; *GSTT1*; null allele polymorphism; genetic susceptibility; ethnic variability.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(2): 38–42. (In Russ.)

Correspondence to: Duvjir Suvd –PhD; e-mail: duvjir@yahoo.com.

Received 09.12.14

Переход Монголии от централизованно планируемой социалистической системы к свободной рыночной экономике начался в 1990-х годах, что создало определенное давление на здоровье населения страны. При плановой экономике, просуществовавшей до 1990 г., социальная сфера, т. е. образование, здравоохранение и социальная защита, в Монголии была бесплатной и финансировалась государством. Вследствие процесса экономического реструктурирования и приватизации государство утратило способность предоставлять услуги социального обеспечения, необходимые для смягчения социальных последствий тяжелого экономического кризиса [1–3]. Интенсивная урбанизация и социально-экономическое развитие в последние годы усилили миграцию населения из сельской местности в городские и пригородные районы, что значительно изменило жизненный образ монголов, расширило и разнообразило применение химических веществ в виде пищевых добавок, лекарственных средств, кормов для животных и пестицидов, производственного, строительного и горного сырья, бытовой химии, горючего, а

также увеличило их подверженность экологическим загрязнениям, образованным в результате разложения химических и промышленных отходов. В сумме все эти воздействия, негативные для здоровья населения страны, привели к быстрому изменению эпидемиологической структуры заболеваемости и смертности. С начала 1990-х годов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, травм и отравлений увеличилась, в то время как смертность от инфекционных и респираторных заболеваний снизилась. К 2010 г. среди основных причин смерти на 10 тыс. населения на 1-м и 2-м местах находились сердечно-сосудистые заболевания (23,61) и рак (13,02), а травмы и отравления (10,11) переместились на 3-е и 4-е места, заболевания системы пищеварения (5,30) и дыхания (2,72) переместились с 3-го и 4-го на последние места в этом ряду. Рождаемость снизилась вдвое в период с 2000 по 2003 г. по сравнению с 1990 г. Неонатальная смертность составляет 60,1% всей младенческой смертности. Ведущими причинами младенческой смертности были перинатальные нарушения (51,1%), болезни органов дыхания (21,6%), и врожденные пороки развития (функциональные расстройства и хромосомные нарушения) (12%) [3]. Интенсивное воздействие экологических и произ-

Для корреспонденции: Сувд Дувжир – д-р биол. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: duvjir@yahoo.com.

водственных загрязнителей способствует повреждению генетического материала: мутированию ДНК или образованию ДНК-аддуктов, что приводит в конечном итоге к развитию астмы, диабета онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Генетическая предрасположенность определяется различиями в метаболизме генотоксических соединений и механизмах восстановления ДНК, и в самом деле уровни экспрессии и активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, обусловлены наличием полиморфных аллелей, кодирующих эти ферменты [4].

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) – это группа ферментов биотрансформации, которые превращают широкий спектр ксенобиотиков и биологически активных эндогенных метаболитов, таких как экзотоксины, лекарственные препараты, канцерогены, в безопасные, полярные водорастворимые и потому легко выводимые из организма вещества [5, 6]. На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано восемь классов GSTs, т. е. альфа (GSTA), мю (GSTM), тета (GSTT), пи (GSTP), дзета (GSTZ), сигма (GSTS), каппа (GSTK) и омега (GSTO) [7]. Наиболее значимым для генетических и биомедицинских исследований являются «нулевые» варианты *GSTM1 0* и *GSTT1 0*, возникшие в результате протяженных делеций в этих генах, которые проявляются на уровне фенотипа полным отсутствием ферментативной активности. Гомозиготное носительство делеционных вариантов этих генов часто связывают со сниженной чувствительностью индивидов к различным канцерогенам [8]. Несмотря на множество исследований, выявляющих связь между гомозиготным носительством «нулевых» вариантов *GSTM1*- и *GSTT1*-генов и различных видов рака [9–14], их результаты не могут быть непосредственно экстраполированы на другие популяции в силу внутри- и межэтнических различий. Для разработки надлежащей стратегии, направленной на снижение или устранение факторов негативного влияния на здоровье населения в целом, мы считали необходимым провести научные исследования по оценке генетического фона восприимчивости и предрасположенности к болезням населения Монголии.

Целью нашего исследования было выявление распределения гомозиготных вариантов «нулевых» аллелей *GSTM10* и *GSTT10* среди жителей Монголии.

Материал и методы

Забор биологических образцов производился у 170 добровольцев из Туве и Баянхонгор аймаков и из Улан-Батора по международным правилам с использованием информированного согласия. Исследование проводилось с разрешения комитета по этике при Министерстве здравоохранения Монголии (закключение № 3 от 10.04.12) в секторе токсикологии, Национального

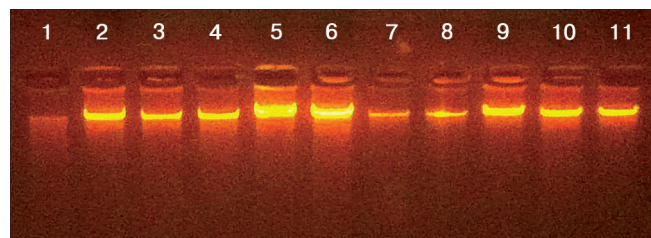


Рис. 1. Образцы геномной ДНК выделенные из лейкоцитарных фракций венозной крови с использованием метода гуанидин-гидрохлоридной экстракции.

центра общественного здравоохранения Монголии. В качестве сравнения использовались данные литературы для других этнических групп [15].

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови с использованием метода гуанидин- гидрохлоридной экстракции (рис 1).

Типирование образцов по генам *GSTM1* и *GSTT1* проводили путем мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двух пар олигонуклеотидных праймеров, специфичных к участку генов *GSTM1* и *GSTT1* (табл. 1) [16].

Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала 100–200 нг геномной ДНК, двукратную двойную мастер-смесь *UTaq*-ДНК полимеразы (Частная лаборатория «Чорос онош», Монголия), состоящую из: двукратного ПЦР-буфера pH 8,7; 1,5 мкмоль $MgCl_2$; 500 мкмоль dNTP, 0,2–0,4 мкмоль праймеров, как указано в табл. 1, и 0,7 *UTaq* – ДНК-полимеразы. Программа амплификации включала 3 мин предварительной денатурации при 94°C, затем следовали 35 циклов денатурации: 94°C – 30 с, 68°C – 7 мин, 72°C – 10 мин. Продукты амплификации фракционировали в 0,8% агарозном геле с бромистым этидием в течение 25 мин при напряжении 100 Вм и визуализировали с помощью аппарата «BioSens Imaging systems». В качестве маркера молекулярной массы ДНК использовали стандарт K562 DNA High Molecular Weight, 2800 M Control DNA (10 нг/мл), фирма Bioneer.

Популяционную частоту аллельных вариантов вычисляли на основе наблюдаемых частот генотипов. Оценку соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вейнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона), при $p > 0,05$ равновесие выполняется.

Таблица 1

Праймеры, использованные для мультиплексной полимеразной цепной реакции

Фрагмент гена для амплификации	Праймеры	мкмоль/л	Размер фрагмента, п, н
<i>GSTT1</i>	Направляющий: 5'-TCCTTTGCATAGAGACCATGACCAG-3'	0,30	969
	Обратный: 5'-CTCCCTACTCCAGTAACTCCCGACT-3'		
<i>GSTM1</i>	Направляющий: 5'-CAAATCTGGATTGTAGCAGATCATGC-3'	0,22	625
	Обратный: 5'-CACAGCTCCTGATTATGACAGAAGCC-3'		

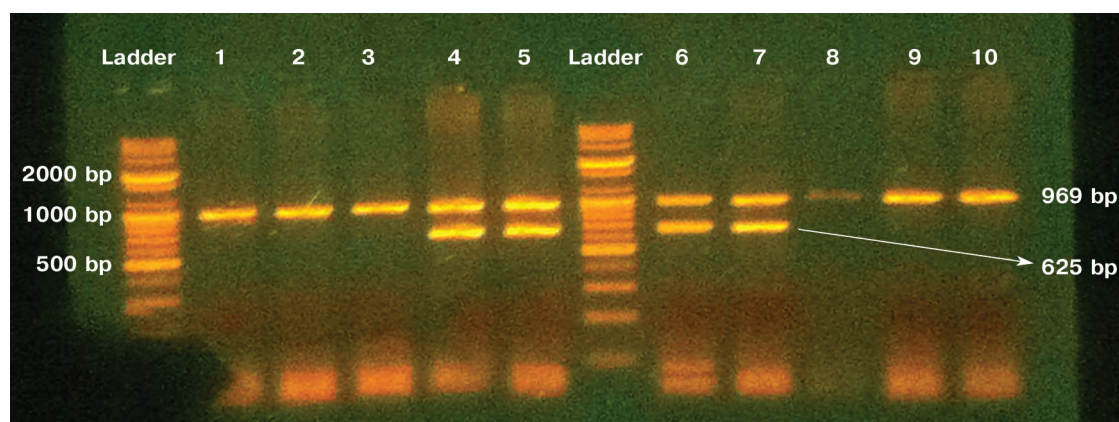


Рис. 2. Пример идентификации 0/0 и + генотипов по генам *GSTT1* и *GSTM1* с помощью мультиплексной ПЦР-амплификации.

Гомозиготность по «нулевым» аллелям (0/0) генов *GSTT1* и *GSTM1* определяли по отсутствию на электрофореграммах фрагментов размером 969. и 625 п.н. соответственно. Наличие этих фрагментов свидетельствовало о присутствии по крайней мере одной нормальной (без делеции) копии генов (гомо- и гетерозиготы, +/+ и +/-). Образцы под номерами 1, 2, 3, 8, 9, 10 являются примером *GSTM1* (-) вариантов, а образцы под номерами 4, 5, 6, 7 являются примером *GSTT1*(+), *GSTM1* (+) вариантов.

Таблица 2

Распределение «нулевых» генотипов *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0 среди азиатских этнических групп

Популяция	Число	<i>GSTM1</i> 0/0, %	Число	<i>GSTT1</i> 0/0, %	Использованная литература
Монголы	207	46,6	207	25,6	R.S. Shaikh et al., 2010;
	152	56	160	43	Данное исследование
Японцы	201; 220	41–56	126; 200	44–52	Sayo Kawai и соавт., 2005
Китайцы	106; 187	36,8–63,6	417; 187	45,6–54,5	Sayo Kawai и соавт., 2005
Корейцы	63; 220	52,4–59,9	181; 220	42–45,9	Sayo Kawai и соавт., 2005
Тибетцы	52	60,5	33	36,1	H. Yan и соавт., 2006
Тайцы	53	30,2	53	47,2	Sayo Kawai и соавт., 2005

Результаты и обсуждение

Частоты «нулевых» генотипов *GSTT1* 0/0 и *GSTM1* 0/0 были определены у 160 индивидуумов для *GSTT1* и 150 для *GSTM1* из числа жителей Туве и Баянхонгор аймаков и Улан-Батора (рис. 2).

У генов *GSTT1* и *GSTM1*, кодирующих соответственно глутатионтрансферазы тета₁ и мю₁, выявлены так называемые «нулевые» аллели, обусловленные протяженными делециями, вследствие которых синтезируются лишенные активности белковые продукты [5]. Эти варианты генов достаточно широко распространены в популяциях. Сравнение полученной нами частоты распространения этих двух «нулевых» генотипов с данными исследований в других этнических группах Азии, приведенных в литературе, показало что частота распространения *GSTM1* – «нулевого» генотипа в монгольской популяции (56%) была незначительно ниже, чем в популяции Тибета (60,5%) и Китая (63%), и одинаковой с частотой в популяциях Японии (56%) и Кореи (59%). Она была незначительно выше, чем результат исследования, проведенного японским исследователем Фужихара (46,6%) на монгольской популяции в 2009 г., и чем в тайской популяции (табл. 2). Частота же распространения *GSTT1* – «нулевого» генотипа была почти одинаковой с частотой распространения *GSTT1* – «нулевого» генотипа во всех остальных азиатских этнических группах, приведенных в табл. 2, и по нашим данным, частота *GSTT1* – «нулево-

го» генотипа в монгольской популяции была 43% (см. табл. 2) [15, 17].

Результаты демографического анализа и распределения генотипов *GSTT1* 0/0 и *GSTM1* 0/0 в зависимости от пола индивидуума приведены в табл. 3.

Из демографической характеристики распределения «нулевых» генотипов *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0 – мы наблюдали отсутствие значительных различий в частоте распределения «нулевых» генотипов среди обследованных мужчин и женщин *GSTM1* ($\chi^2 = 0,358$, $p = 0,081$) и *GSTT1* ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,079$) (табл. 3). Все обследованные люди были разделены на две группы, на тех кто родился до 1990 г. (100 человек для *GSTT1*-гена и 103 человек для *GSTM1*-гена) и тех кто родился после 1990 г. (50 человек для *GSTT1*-гена и 47 человек для *GSTM1*-гена). Частота

Таблица 3

Распределение «нулевых» генотипов *GSTT1* 0/0 и *GSTM1* 0/0 в зависимости от пола индивидуумов в обследованной группе

Показатель	<i>GSTT1</i> 0/0		<i>GSTM1</i> 0/0		<i>GSTT1</i> 0/0 / <i>GSTM1</i> 0/0	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	69	43,1	70	46,1	69	43,1
Мужчины	34	49,3	32	45,7	34	49,3
Женщины	35	50,7	38	54,3	35	50,7

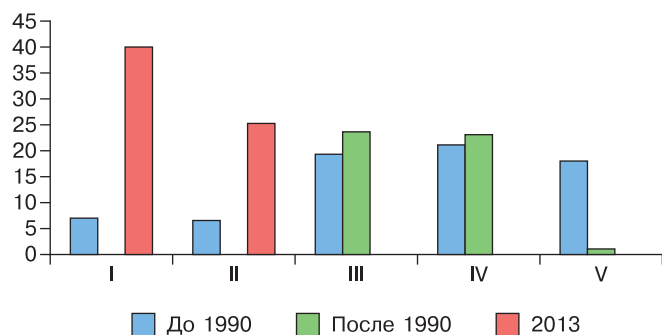


Рис. 3. Изменение процента смертности от химических отравлений и рака в периоды до и после 1990 г., а также различие в распределении «нулевых» генотипов по генам *GSTT1* и *GSTM1* у людей родившихся до и после 1990-го года.

I – смертность от химического отравления, %.

II – среднегодовой показатель смертности от рака на 10 тыс. человек.

III – распределение «нулевого» генотипа *GSTT1* 0/0 у людей, родившихся до и после 1990 г., %.

IV – распределение «нулевого» генотипа *GSTM1* 0/0 у людей, родившихся до и после 1990 г., %.

V – распределение «нулевого» генотипа *GSTT1* 0/0 / *GSTM1* 0/0 у людей, родившихся до и после 1990 г., %.

распределения нулевых генотипов была 21,3% для *GSTM1* ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,319$) и 19,4% для *GSTT1* ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,257$) у людей, родившихся до 1990 г., а частота распределения нулевых генотипов была 23,1% для *GSTM1* ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,987$) и 23,8% для *GSTT1* ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,979$) у людей родившихся после 1990 г. Частота же «нулевых» генотипов по обоим генам у одного и того же индивидуума составляла 18,1% у людей родившихся до 1990 г. и 1,3% ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0$) у людей, родившихся после 1990 г., соответственно.

Как мы упоминали раньше с начала 1990-х годов интенсивная урбанизация и социально-экономическое развитие значительно изменило жизненный образ монголов и эпидемиологическую структуру заболеваемости и смертности населения страны. С начала 1990-х годов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, травм и отравлений увеличилась, в то время как смертность от инфекционных и респираторных заболеваний снизилась. Если в 1990 г. Монголия импортировала 28 т и 1000 наименований химических продуктов (в основном пестициды и лекарственные препараты), то в 2013 г. этот импорт представлял 3800 т 7300 наименований химических продуктов, не включая лекарственных препаратов [17]. По нашим представлениям, возросшая подверженность населения различного рода негативным для здоровья факторам, таким как химическое загрязнение окружающей среды, стресс и т. д., должна повлиять на частоты распределения «нулевых» генотипов для *GSTT1*- и *GSTM1*-генов в сторону их увеличения у людей, родившихся после 1990 г. Ниже мы сравниваем заболеваемость и смертность от химического отравления и от рака до 1990-х и после 1990-х годов (рис. 3).

Как видно на рис. 3, на основании данных наших исследований наше предположение не подтвердилось. И несмотря на резкое увеличение числа отравлений химическими веществами, а также рост

заболеваемости раком населения Монголии с 1990 г., частота «нулевых» генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1*, кодирующих ферменты детоксификации у людей, родившихся до и после 1990 г., почти не различается или различия статистически незначимы, что опровергает нашу изначальную версию о корреляции между возможным изменением частоты распределения гомозиготных рецессивных вариантов в сторону их увеличения у людей, родившихся после 1990 г., а также их возможного дисбаланса в распределении среди мужчин и женщин и увеличением негативных факторов, влияющих на здоровье и генетический фонд монгольской популяции. Резкое различие частот «нулевых» рецессивных генотипов по обоим *GSTT1*- и *GSTM1*-генам, возможно, обусловлено непропорциональным забором биологических образцов для исследования (50 индивидуумов (31,1%), родившихся после и 110 (68,8%) до для *GSTT1*; 47 (31,3%), после и 103 (68,7%) до для *GSTM1*).

ЛИТЕРАТУРА

1. John R. E., Altantsetseg M., Oyungerel R. Emerging infectious diseases in Mongolia. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(12): 1509–15.
2. Tubadeza J. et al. *Mongolia: Health and Social Protection. Rapid Sector Assessment Report*, ADB. 2008.
3. *Country Health Information Profiles*. Ministry of Health, Mongolia. 2011.
4. Reza E., Wasowicz W. Family and lung cancer risk. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2001; 14(2) 99–113.
5. Pemble S., Schroeder K.R., Spencer S.R., Meyer D.J., Hallier E., Bolt H.M. et al. Human glutathione S-transferase Theta (*GSTT1*): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.* 1994; 300(1): 271–6.
6. Sharma A., Pandey A., Sardana S., Ashok S., Sharma J. K. Genetic polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* genes in Delhi and Comparison with other Indian and global populations. *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (11): 5647–52.
7. Mannervik B. The isoenzymes of glutathione S-transferase. In: Meister A., ed. *Advances in Enzymology*. Wiley and sons: New York. 1985; 57: 357–417.
8. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Огородова Л. М., Пузырев В. П. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз $\theta 1$ и $\mu 1$ (*GSTT1* и *GSTM1*) у больных atopической бронхиальной астмой в Западно-Сибирском регионе. *Молекулярная биология.* 2002; 36(4): 1–5.
9. Bell D.A., Taylor J. A., Paulson D. F., Robertson C.N., Mohler J.L., Lucier G.W. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) that increases susceptibility to bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85(14): 1159–64.
10. Habbous M., Siet G., Herbeth B., Vincent-Viry M., Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2004; 62(1): 15–24.
11. Zhong S., Wyllie A., Barnes D., Wolf C.R., Spurr N.K. Relationship between the *GSTM1* genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Clin. Pharmacogenet.* 2009; 48(11): 689–723.
12. Economopoulos K.P., Sergentanis T.N. *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *GSTA1* and colorectal cancer risk a comprehensive meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(9): 1617–31.
13. Strange R.C., Matharoo B., Faulder G. C., Jones P., Cotton W., Elder J.B., Deakin M. The human glutathione S-transferases: a case-control study of the incidence of the *GSTT1* 0 phenotype in patients with adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1991; 12: 25–8.
14. Sohail A., Kanwal N., Ali M., Sobia S. et al. Effect of glutathione-S-transferase polymorphisms on the risk of breast cancer: A

- population-based case-control study in Pakistan. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013; 35: 143–53.
15. Kawai S, Nishio K., Nakamura S., Sekido Y., Niwa T., Hamajima N. Multiplex PCR with confronting two-pair primers for CYP1A1 Ile462Val, GSTM1, GSTT1, and NQO1 C609T. *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* 2005; 6 (3): 346–52.
 16. Buchard A., Sanchez Juan J., Dalhoff K., Morling N., Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants. *J. Mol. Diagn.* 2007; 9 (5): 612–7.
 17. Shaikh R. S., Amir M., Masood A., Sohail A., Athar H.R., Siraj S. et al. Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 null allele in Pakistani population and risk of disease incidence. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 30: 76–9.
 18. *Mongolian Statistical Yearbook.* 1999.
- region. *Molekulyarnaya biologiya.* 2002; 36(4): 1–5. (in Russian)
9. Bell D.A., Taylor J. A., Paulson D. F., Robertson C.N., Mohler J.L., Lucier G.W. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85(14): 1159–64.
 10. Habbous M., Siet G., Herbeth B., Vincent-Viry M., Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2004; 62(1): 15–24.
 11. Zhong S., Wyllie A., Barnes D., Wolf C.R., Spurr N.K. Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Clin. Pharmacogenet.* 2009; 48(11): 689–723.
 12. Economopoulos K.P., Sergeantanis T.N. GSTM1, GSTT1: GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk a comprehensive meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(9): 1617–31.
 13. Strange R.C., Matharoo B., Faulder G. C., Jones P., Cotton W., Elder J.B., Deakin M. The human glutathione S-transferases: a case-control study of the incidence of the GSTT1 0 phenotype in patients with adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1991; 12: 25–8.
 14. Sohail A., Kanwal N., Ali M., Sobia S. et al. Effect of glutathione-S-transferase polymorphisms on the risk of breast cancer: A population-based case-control study in Pakistan. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013; 35: 143–53.
 15. Kawai S., Nishio K., Nakamura S., Sekido Y., Niwa T., Hamajima N. Multiplex PCR with confronting two-pair primers for CYP1A1 Ile462Val, GSTM1, GSTT1, and NQO1 C609T. *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* 2005; 6 (3): 346–52.
 16. Buchard A., Sanchez Juan J., Dalhoff K., Morling N., Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants. *J. Mol. Diagn.* 2007; 9 (5): 612–7.
 17. Shaikh R. S., Amir M., Masood A., Sohail A., Athar H.R., Siraj S. et al. Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 null allele in Pakistani population and risk of disease incidence. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 30: 76–9.
 18. *Mongolian Statistical Yearbook.* 1999.

REFERENCES

Поступила 09.12.14

КАЛЕНДАРЬ КОНГРЕССОВ и КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ОНКОЛОГИИ	
Российская научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные подходы в онкологии».	18–19 июня, 2015, г. Барнаул; e-mail:aoc@ctmed.eu, aoc@ab.ru
Конференция «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».	26–28 июня, 2015, г. Томск; e-mail:info@eesg.ru
Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе.	Июнь, 2015, г. Тюмень; e-mail:info@abvexpo.ru
X Конгресс Российского общества онкоурологов.	1–3 октября, 2015, г. Москва; e-mail:info@abvexpo.ru
Конференция «Актуальные вопросы онкогинекологии».	Октябрь, 2015, г. Москва; e-mail:kiazo2@yandex.ru