

УДК 616.329-002:575.113.2:577.152.2

Ю.В. Коханюк

## АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНА ГЛУТАТІОН S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ M1 У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ІЗ / БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені результати досліджень поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із / без цукрового діабету 2-го типу. Встановлено, що генетично зумовлена схильність до тяжчого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і появи ускладнень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та цукровий діабет 2-го типу характеризується зрос-

танням ризику даної патології за наявності мутації функціональної зони гена глутатіон S-трансферази класу M1 (гомозиготної делеції).

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, ген глутатіон S-трансферази класу M1.

**Вступ.** Мутаційні зміни генів через шкідливі звички індивідуума, взаємодію з чинниками навколишнього середовища призводять до зміни експресії і/чи продукції білків, що ними кодується [2]. Гени ферментів детоксикації II фази суперсімейства глутатіон S-трансферази (GST), особливо класів GSTM1 і GSTT1, відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до перекисного окиснення ліпідів, впливу вільних радикалів на алкілювання білків, запобіганні пошкодження ДНК, транспортуванні білірубину, гормонів, біосинтезі простагландинів [1, 6], відповідальні за активність окиснювального стресу в континуумі кардіоваскулярної ланки патогенезу діабетичних ускладнень [8]. Встановлено, що делеція гена GSTM1 є чинником ризику коронарної хвороби серця і артеріальної гіпертензії, як результат генотоксичного пошкодження хромосоми продуктами термічного розпаду тютюну із відповідною експресією на ендотелії [5, 9, 10]. Однак відсутні дані щодо впливу мутаційних генотипів вищезначених генів детоксикації та антиоксидантного захисту на появу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), її ускладнень (ерозії, виразки, кровотечі тощо) у хворих на та без цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [11]. Потребують вивчення генетично-молекулярні предиктори розвитку ГЕРХ, у т.ч. на тлі ЦД 2-го типу, та механізми дезадаптації слизової оболонки стравоходу, як першооснови для розробки превентивних методів первинної і вторинної профілактики та індивідуалізованого лікування.

Глутатіон S-трансфераза класу M експресується в людини переважно в легенях, а також у печінці, нирках, надниркових залозах і шлунку. Їх активність кодується п'ятьма різними генами GST класу M (M1-M5) [2, 7].

Ген GSTM1, що кодує ізоформу відповідного ферменту GSTM1, має три алелі, згруповані у два класи: 1-й нефункціональний клас – GSTM1-нуль гомозигота для 0-алеля (GSTM1-0, або GSTM1-D), що проявляється на рівні фенотипу як відсутність ферменту GSTM1; а також клас функціональний – GSTM1-1 з алелями GSTM1a, чи GSTM1b [4, 7].

**Мета дослідження.** Провести визначення частоти алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 33 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу віком від 41 до 67 років. Контрольну групу склали 17 пацієнтів з ГЕРХ відповідного віку та статі.

ГЕРХ діагностували за критеріями Монреальського всесвітнього консенсусу, в якому зазначається, що під час скринінгу ймовірний діагноз ГЕРХ може бути встановлений за наявності у хворого не менше двох епізодів печії протягом тижня [12].

Для встановлення форми ГЕРХ (неерозивна та ерозивна) проводили відеоендоскопію. Опис вигляду слизової оболонки проводили за стандартним ендоскопічним протоколом (MST). Ступінь поширення ерозивного процесу (ступінь A, B, C, стравохід Барретта) оцінювали згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994).

Діагноз ЦД встановлювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет», затвердженим Наказом МОЗ України за № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

Алелі поліморфних ділянок аналізованих генів вивчали один раз, після включення хворих у дослідження, шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові, стандартним методом фенол-хлороформної екстракції з використанням протеїнази K відповідно до інструкції комплексу виділення РНК/ДНК (Росія) із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою ПЛР на програмованому ампліфікаторі "Amply-4L" ("Віокон", Росія), з індивідуальною температурною програмою для обраних праймерів генів. Підбір секвенсів праймерів та ПЛР-аналіз проводились за загальноприйнятими у світовій практиці методиками [3] та у відповідності до вітчизняних вимог: постанови Головного державного санітарного лікаря України від 9.07.2003

№24 та Наказу МОЗ України та АМН України від 31.12.2003 №641/84 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні".

Аналіз продуктів ампліфікації проводили шляхом розділення фрагментів ДНК у агарозному гелі, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас (ММ) 100-1000 бр. Отримані електрофореграми продуктів ампліфікації аналізованого гена наведено на рисунку.

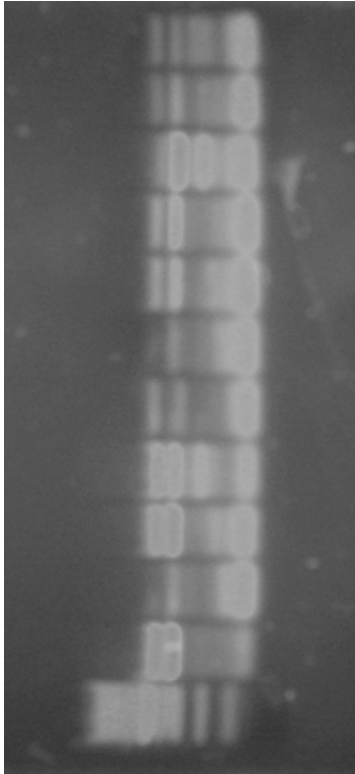


Рис. Електрофореграма продуктів ампліфікації гена глутатіон S-трансферази класу М1

Статистична обробка даних проводилася з застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При визначенні частоти алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу "дикого" 1-алеля гена GSTM1 спостерігали у 64 (64,0 %) випадках із 100 виділених алелів (n=50), де в картованій ділянці гена GSTM1 був функціональний алель, тоді як патологічного

"мутантного" D (0) алеля ідентифікували в 36 (36,0 %) випадках (табл. 1).

Частота дистрибуції мутантного нульового генотипу та сприятливого функціонального 1-алеля серед хворих на ГЕРХ дослідної та контрольної груп вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). При цьому серед пацієнтів із ГЕРХ незалежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу достовірно частіше виявляли 1-алель гена GSTM1, ніж DD-генотип у 1,7 ( $\chi^2=4,22$   $p=0,04$ ) і 1,8 рази ( $\chi^2=5,51$   $p=0,019$ ) відповідно (табл. 1). Отриманий розподіл по групах спостереження віддзеркалював загальний у обстеженій популяції, де теж превалював дикий 1-алель в 1,8 рази, над нефункціональним DD-генотипом ( $\chi^2=3,95$   $p=0,047$ ).

Алельний розподіл нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням тяжкості та класифікаційного виду (відсутність / наявність ерозії) езофагіту, супутнього ЦД 2-го типу наведено в таблиці 2. Спостерігали вірогідне превалювання у хворих на неерозивну форму ГЕРХ і ЦД 2-го типу дослідної групи функціонального 1-алеля над DD-генотипом у 2,4 рази ( $\chi^2=3,53$ ,  $p=0,047$ ). У пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ без ЦД 2-го типу (контрольна група) мутантний нульовий генотип гена GSTM1 траплявся відносно частіше, ніж у аналогічних хворих на ЦД 2-го типу (дослідна група): 83,3 % (5) проти 41,7 % (5),  $\chi^2=4,50$  ( $p=0,034$ ). У решті обстежених залежно від виду і тяжкості езофагіту вірогідних відмінностей у алельному розподілі не виявили. Однак серед носіїв дикого 1-алеля дослідної і контрольної груп переважали пацієнти із неерозивною формою ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, чи без нього (4-та підгрупа обох груп), ніж за наявності ерозії в слизовій стравоходу (1-3-тя підгрупи обох груп) в 1,7-11,9 рази ( $\chi^2=4,25-18,49$ ,  $p \leq 0,039-0,001$ ).

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гена GSTM1 з урахуванням морфологічних змін слизової стравоходу (таблиця 3) засвідчив вірогідний надлишок гетерозиготності у хворих на ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., ЦД 2-го типу ( $F=0,11$ ,  $p < 0,001$ ) та її дефіцит у пацієнтів із ГЕРХ, ерозивним езофагітом III ст., ЦД 2-го типу ( $F=0,46$ ,  $p < 0,001$ ), що загалом не розповсюдилося на вибірку дослідної групи і розподіл відповідав шкалі популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів контрольної групи (табл. 3) із ГЕРХ без ЦД 2-го типу за наявності ерозивного

Таблиця 1

**Дистрибуція 1-алеля та нульового генотипу гена глутатіон S-трансферази класу М1**

№	Групи дослідження	1-алель, n (%)	0-генотип, n (%)	p
1	Дослідна група, n=33 (66,0%)	42 (63,6)	12 (36,4)	$\chi^2=4,22, p=0,04$
2	Контрольна група, n=17 (34,0%)	22 (64,7)	6 (35,3)	$\chi^2=5,51, p=0,019$
3	Загалом, n=50 (%)	64 (64,0)	18 (36,0)	$\chi^2=3,95, p=0,047$

Таблиця 2

**Дистрибуція 1-алеля та нульового генотипу гена глутатіон S-трансферази класу M1 залежно від тяжкості та виду езофагіту**

№	Групи дослідження, n (%)	1-алель, n=32 (64,0 %)	DD, n=18 (36,0 %)	P
<b>Дослідна група, n=33</b>				
1	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт I ст., n=7 (21,2%)	5 (71,4)	2 (28,6)	$\chi^2=1,52p>0,05$
2	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт II ст., n=5 (15,2%)	1 (20,0)	4 (80,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
3	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт III ст., n=4 (12,1%)	3 (75,0)	1 (25,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
4	ГЕРХ, неерозивна форма + ЦД 2-го типу, n=17 (51,5%)	12 (70,6)	5 (29,4)	$\chi^2=3,53p=0,047$
<b>Контрольна група, n=17</b>				
1	ГЕРХ, ерозивний езофагіт I ст., n=3 (17,6%)	3 (100,0)	0	-
2	ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., n=2 (11,8%)	1 (50,0)	1 (50,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
3	ГЕРХ, ерозивний езофагіт III ст., n=2 (11,8%)	2 (100,0)	0	-
4	ГЕРХ, неерозивна форма, n=10 (58,8%)	5 (50,0)	5 (50,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$

Таблиця 3

**Аналіз гетерозиготності та алельного стану нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 залежно від тяжкості та виду езофагіту**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>1</sub>	P <sub>D</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	c <sup>2</sup>	P
	1-алель	DD							
<b>Дослідна група, n=33</b>									
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт I ст., n=7	5 (71,4)	2 (28,6)	0,43	0,57	0,57	0,49	-0,17	1,98	>0,05
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт II ст., n=5	1 (20,0)	4 (80,0)	0,10	0,90	0,20	0,18	-0,11	26,96	<0,001
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт III ст., n=4	3 (75,0)	1 (25,0)	0,62	0,38	0,25	0,47	0,46	11,39	<0,001
ГЕРХ неероз. форма+ЦД2, n=17	12 (70,6)	5 (29,4)	0,44	0,56	0,53	0,49	-0,07	<1,0	>0,05
Всього дослід	21 (63,6)	12 (36,4)	0,42	0,58	0,42	0,49	0,13	<1,0	>0,05
<b>Контрольна група, n=17</b>									
ГЕРХ, ерозивний езофагіт I ст., n=3	3 (100,0)	0	0,67	0,33	0,67	0,44	-0,50	14,72	<0,001
ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., n=2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,25	0,75	0,50	0,38	-0,33	18,46	<0,001
ГЕРХ, ерозивний езофагіт III ст., n=2	2 (100,0)	0	0,75	0,25	0,50	0,38	-0,33	6,15	0,013
ГЕРХ, неерозивна форма, n=10	5 (50,0)	5 (50,0)	0,35	0,65	0,30	0,45	0,34	<1,0	>0,05
Всього контроль	11 (64,7)	6 (35,3)	0,41	0,59	0,47	0,48	0,03	1,09	>0,05

Примітка. 1. P<sub>1</sub> – відносна частота функціонального алеля I; P<sub>D</sub> – відносна частота нульового алеля D. 2. H<sub>0</sub> – фактична гетерозиготність; H<sub>E</sub> – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу. 3. c<sup>2</sup>p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю. 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень

Таблиця 4

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба із ерозивним та неерозивним езофагітом у носіїв функціонального 1-алеля та 0/0-генотипу гена GSTM1, як чинник ризику появи цукрового діабету 2-го типу

№ n/n	Потенційний фактор ризик	Носії функціонального 1-алеля гена GSTM1							Носії нульового генотипу гена GSTM1						
		ARI/ ARR	RRI/ RRR	ReIR	RR	OR	95 CI RR/ 95 CI OR	p	ARI/ ARR	RRI/ RRR	ReIR	RR	OR	95 CI RR/ 95 CI OR	p
1	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт I ст.	0,28	0,29	0,71	0,94	0,83	0,36-2,46 / 0,05-13,63	>0,05	-0,03	-0,14	1,14	1,07	1,20	0,41-2,79 / 0,07-19,63	>0,05
2	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт II ст.	0,30	0,60	0,40	0,62	0,25	0,15-2,67 / 0,01-8,56	>0,05	-0,30	-0,60	1,60	1,60	4,0	0,37-6,84 / 0,12-136,9	>0,05
3	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт III ст.	-0,08	-0,12	1,12	1,20	1,50	0,25-5,71 / 0,05-40,63	>0,05	0,08	0,25	0,75	0,83	0,67	0,17-3,96 / 0,02-18,06	>0,05
4	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, неерозив. форма	-0,20	-0,41	1,41	1,41	2,40	0,71-2,82 / 0,47-12,13	>0,05	0,21	0,41	0,59	0,71	0,42	0,35-1,41 / 0,08-2,11	>0,05

Примітка. ARI / ARR – підвищення / зменшення абсолютного ризику; RRI / RRR – підвищення / зменшення відносного ризику; ReIR – відносний ризик; RR – відносний ризик; RR – відношення ризиків; OR – відношення шансів; 95 CI RR, OR – довірчі інтервали відношення ризиків (RR) шансів (OR)

езофагіту незалежно від його стадії спостерігали достовірний дефіцит гетерозиготності із негативним коефіцієнтом інбридингу ( $F=-0,33-0,50$ ,  $p \leq 0,013-0,001$ ), що перекривалося нормальним алейним розподілом у хворих на ГЕРХ за відсутності ерозії на слизовій стравоходу ( $p > 0,05$ ) зі збереженням популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* загалом у вибірці групи контролю ( $p > 0,05$ ). Домінуючим аелем продовжував залишатись «дикий» 1-варіант у підгрупах контрольної групи (50,0-100 % проти 0-50,0 %).

Для визначення потенційних факторів ризику появи ускладнень у хворих на ГЕРХ і ЦД 2-го типу виконано аналіз показників підвищення/зменшення абсолютного (ARI/ARR) та відносного (RRI/RRR) ризиків, показників відносного ризику (ReIR), відношення шансів (OR) та ризиків (RR) із визначенням довірчих інтервалів (95 CI) (табл. 4).

Наявність "дикого" 1-алеля гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із ерозивним езофагітом і ЦД 2-го типу є протективним чинником щодо появи ускладнень даного коморбідного стану, незалежно від ступеня ураження слизової стравоходу ( $OR=0,25-1,50$ ) (табл. 4). За відсутності мутації гена GSTM1 у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ, і ЦД 2-го типу відносний ризик появи ускладнень невірогідно зростає в 1,41 раза ( $OR=2,40$ ,  $p > 0,05$ ). Наявність гомозиготної делеції функціональної зони гена GSTM1 збільшує ризик ускладнень у пацієнтів із ГЕРХ, ЦД 2-го типу та ерозивним езофагітом в 1,6 раза ( $OR=4,0$ ,  $p > 0,05$ ). Наявність неерозивної форми ГЕРХ у носіїв нульового генотипу робить шанси появи ускладнень ГЕРХ та ЦД 2-го типу найнижчими в обстеженій популяції ( $OR=0,42$ ).

### Висновки

1. Таким чином, серед жителів Північно-Буковинського регіону хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу мутація гена GSTM1 спостерігається у 36,0 % випадків, без вірогідної різниці за наявності чи відсутності супутнього цукрового діабету 2-го типу (36,4 % і 33,3 % відповідно,  $p > 0,05$ ). За характером алейної дистрибуції гена GSTM1 переважає сприятливий "дикий" 1-алель (64,0 %) при невірогідному дефіциті гетерозиготності ( $F=0,35$   $p > 0,03$ ), що загалом формує нормальний популяційний розподіл.

2. Генетично зумовлена схильність до тяжчого перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і появи ускладнень у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, ерозивний езофагіт II ст.,

цукровий діабет 2-го типу характеризується зростанням ризику даної патології за наявності мутації функціональної зони гена GSTM1 (гомозиготної делеції) в 1,6 раза (OR=4,0,  $p > 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Додільно вивчити частоту алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTT1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу.

#### Література

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Молекулярна епідеміологія / В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, В.Й. Крисюк [та ін.]. – Одеса: ОДМУ, 2009. – 356 с.
3. Дати Ф. Белки – Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф.Дати, Э. Метцманн. – М.: Лабора, 2007. – 102 с.
4. A multiplex real-time PCR method for detection of GSTM1 and GSTT1 copy number / M. Timofeeva, B. Jager, A. Rosenberg [et al.] // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42. – P. 500-509.
5. Combine defect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population. / K. Rouissi, S. Ouerhani, R. Marrakchi [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. – 2009. – Vol. 190 (2). – P. 101-107.
6. Cytogenetic effects induced by Prestige oil on human populations: the role of polymorphisms in genes involved in metabolism and DNA repair / B. Pérez-Cadahía, B. Laffon, V. Valdiglesias [et al.] // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 653 (1-2). – P. 117-123.
7. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium 2012. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstm1>.
8. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus / S. Manfredi, D. Calvi, M. del Fiandra [et al.] // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 29-34.
9. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms on the smoking-related coronary artery disease / S.J. Kim, M.G. Kim, K.S. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 365-372.
10. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk / S. Masetti, N. Botto, S. Manfredi [et al.] // J. Mol. Med. – 2003. – Vol. 81 (8). – P. 488-94.
11. Polymorphic expression of the glutathione S-transferase P1 gene and its susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal carcinoma / E.M. van Lieshout, H.M. Roelofs, S. Dekker [et al.] // Cancer. Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 586-589.
12. The Montreal Definition and classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. Gastroenterol. – 2006. – № 101. – P. 1900-1920.

### АЛЛЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНА ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗЫ КЛАССА M1 У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С / БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

*Ю.В. Коханюк*

**Резюме.** В статье приведены результаты исследований полиморфизма гена глутатион S-трансферазы класса M1 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с / без сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что генетически обусловленная предрасположенность к тяжелому течению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и появлению осложнений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, характеризуется ростом риска данной патологии при наличии мутации функциональной зоны гена глутатион S-трансферазы класса M1 (гомозиготной делеции).

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ген глутатион S-трансферазы класса M1.

### THE ALLELIC STATUS OF THE GENE OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE M1 CLASS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH / WITHOUT DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

*Iu. V. Kokhaniuk*

**Abstract.** The paper presents the results of studies of glutathione S-transferase M1 class gene polymorphism in patients with gastroesophageal reflux disease with / without diabetes mellitus of type 2. It has been found out that a genetically stipulated predisposition to a severer course of gastroesophageal reflux disease and the onset of complications in patients with gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus of type 2, is characterized by an increased risk of this particular pathology in the presence of mutation of the functional zone of the gene of the glutathione S-transferase of class M1 (homozygous deletions).

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus of type 2, gene of glutathione S-transferase of class M1.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 31-35

Надійшла до редакції 12.06.2013 року