

## **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6* У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗАМИ**

*Руденкова Т. В.<sup>1</sup>, Костюк С. А.<sup>1</sup>, Климкович Н. Н.<sup>1</sup>, Демиденко А. Н.<sup>2</sup>, Суворов Д. И.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной  
медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup> Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 106 пациентов, страдающих острым лимфобластным лейкозом и 49 пациентов, страдающих острым миелобластным лейкозом. При идентификации полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (A4889G и T6235C) и гена *CYP2E1* (T7632A, G1293C и C1053T) установлено, что у пациентов обследованных групп доминирующими были аллели дикого типа. В ходе изучения полиморфизмов в гене *CYP2D6* (A2549del, G1846A и C100T) было выявлено увеличение распространенности гетерозиготных и мутантных аллелей. Нарушения структуры гена *CYP2D6* в области отжига праймеров для идентификации полиморфизма C100T было выявлено

в 13 образцах. Среди пациентов с острым миелоидным лейкозом была установлена высокая распространенность полиморфизма A2549del в гене *CYP2D6* как в форме гетерозиготного аллеля (32,65 % случаев), так и в форме мутантного аллеля (18,37 % случаев).

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, полиморфизм генов, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*.

**Введение.** Острые лейкозы относят к наиболее распространенным видам злокачественных новообразований, поражающих все возрастные группы. Большие успехи достигнуты в области улучшения лечения острых лейкозов, однако причины их развития остаются недостаточно изученными. Многочисленные исследования, направленные на анализ социальных, генетических и экологических факторов, не позволили установить четких критериев ассоциированных с развитием острых лейкозов. Общепринятой является точка зрения о том, что значительная роль в развитии этой патологии принадлежит генетическим факторам, однако влияние факторов окружающей среды, в том числе и инфекционных агентов, также вносит большой вклад в процессы формирования и прогрессирования заболевания [1, 2].

На долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится примерно 80 % от всех диагностированных лейкозов среди детей в возрасте 0–19 лет. Детские формы ОЛЛ отличаются от форм, встречающихся во взрослом возрасте, по молекулярным (цитогенетическим) характеристикам, факторам риска и их лейкемогенному эффекту, чувствительности опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам и прогнозу [1]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) чаще встречается среди взрослых и пожилых людей, без терапии быстро прогрессирует и имеет негативный прогноз [2].

К значимым факторам, ассоциированным с риском развития острых лейкозов, относят присутствие в геноме пациента полиморфных вариантов генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в том числе и полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (*CYP*). Авторами исследований, посвященных оценке распространенности и влияния полиморфных вариантов генов *CYP* на развитие и течение заболевания, а также на формирование осложнений, подчеркивается, что полученные на определенной выбор-

ке результаты валидны только для конкретных изученных групп пациентов, так как распространенность полиморфизмов, а также характер их ассоциации с развитием лейкозов варьирует в различных этнических и расовых группах, а также может изменяться в зависимости от межгенных взаимодействий, возраста пациента, подтипа лейкоза и др. [3, 4, 5].

Способность организма человека противостоять воздействию неблагоприятных факторов (токсины, канцерогены) основана на функционировании ферментных систем организма, которые преобразовывают токсичные соединения в полярные водорастворимые метаболиты, которые могут быть выведены из организма. Белки суперсемейства цитохрома P450 являются ферментами, участвующими в фазе I метаболизма чужеродных соединений. Их структура, функции и активность контролируются генами *CYP*, среди которых широко распространены полиморфные варианты, играющие важную роль в межиндивидуальной вариабельности реакций на лекарственные средства, а также во взаимодействиях между различными лекарственными средствами (*drug–drug interaction*), лекарственными средствами и другими ксенобиотиками (*drug–xenobiotic interaction*) [5].

Вариации в генах цитохрома P450 лежат в основе синтеза белков с измененной каталитической активностью, что проявляется высокой индивидуальной вариабельностью метаболизма лекарственных средств и фармакологических эффектов. Поэтому актуальным представляется изучение распространенности полиморфизмов генов цитохрома P450 среди пациентов с острыми лейкозами.

**Цель работы** — изучить распространенность полиморфизмов в генах цитохрома P450 (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*) у пациентов с острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозами.

**Материалы и методы.** Объектом основной группы исследования явились 106 паци-

ентов с ОЛЛ в возрасте от 1 до 17 лет, медиана возраста 5,2 года. Распределение по гендерной принадлежности равновеликое — 55 девочек (51,9 %) и 51 мальчик (48,1 %). Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие диагноза ОЛЛ, проведение полихимиотерапии (ПХТ) не менее двух месяцев по поводу основного заболевания, отсутствие токсических осложнений, включая синдромальную патологию, до начала лечения. Все пациенты основной группы на момент обследования получали специфическую терапию по протоколу ALL-MB-2015 на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Группу сравнения составили 49 пациентов с первичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте от 25 до 64 лет (медиана возраста 42,6 лет), находившиеся на лечении в отделениях гематологии УЗ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Распределение по гендерной принадлежности пациентов равновеликое: 26 — мужчины (53,06 %) и 23 — женщины (46,95 %). На момент обследования все пациенты группы сравнения получали специфическую терапию согласно

клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 43.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови, которую забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ). Цитрат натрия или ЭДТА использовали как антикоагулянт. Пробирки с кровью замораживали и оставляли для хранения при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . Выделение ДНК из крови проводили с использованием коммерческого набора реагентов NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel).

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ( $A_{260/280}$ ).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*. Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров (таблица 1) и мастер-микса «ArtMix Форез ДНК-полимераза» («АртБиоТех», Беларусь) на приборе QuantStudio™ 3 (Thermo Fisher Scientific).

Таблица 1 — Последовательности праймеров и ферменты для рестрикции фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*

Ген	Номер rs	Фермент	Последовательность праймера
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	<i>BsrDI</i>	F-CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC R-TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC
	rs4646903	<i>MspI</i>	F-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT R-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT
<i>CYP2E1</i>	rs6413432	<i>DraI</i>	F-TCGTCAGTTCTGAAAGCAGG R-GAGCTCTGATGCAAGTATCGCA
	rs3813867	<i>Pst I</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
	rs2031920	<i>RsaI</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
<i>CYP2D6</i>	rs35742686	<i>MspI</i>	F-ATGAGCTGCTAACTGAGCCC R-CCGAGAGCATACTCGGGAC
	rs3892097	<i>MvaI</i>	F-TGCCGCCTTCGCCAACCACT R-TCGCCCTGCAGAGACTCCTC
	rs1065852	<i>HphI</i>	F-GTGCTGAGAGTGTCTGCTGCC R-CACCCACCATCCATGTTTGC

Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов. Далее проводили рестрикцию амплифицированных фрагментов и анализ результатов в 2%-м агарозном геле методом электрофоретического анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS версия 16. Анализ категориальных признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона ( $\chi^2$ ) и точного критерия Фишера (F). При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными. Для описания частот выявления признака приводили абсолютные ( $n$ ) и относительные (%) значения. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и размаха (min...max).

**Результаты и их обсуждение.** Клиническая картина острого лейкоза как в основной, так и в группе сравнения характеризовалась преимущественно анемическим (76,4 и 81,6 % соответственно) и геморрагическим (66,9 и 71,4 % соответственно) синдромами.

В гемограмме при ОЛЛ у детей анемия установлена в 88,7 % случаев (гемоглобин 86,2 (50...118) г/л), тромбоцитопения выявлена у 58,5 % (55,8 (5...133) · 10<sup>9</sup>/л). Количество лейкоцитов варьировало от лейкопении (2,9 (1,3...3,6) · 10<sup>9</sup>/л) — в 20,7 % случаев до лейкоцитоза (37,4 (10,4...185) · 10<sup>9</sup>/л) — у 45,2 % детей. Абсолютная нейтропения диагностирована у 19,8 % пациентов (0,68 (0,29...1,37) · 10<sup>9</sup>/л). При исследовании костного мозга установлена бластная инфильтрация в

количестве от 33 до 99 % при количестве миелокариоцитов 257 (31...910) · 10<sup>9</sup>/л.

В гемограмме при ОМЛ у взрослых анемия выявлена в 67,3 % случаев (88,2 (57...114) г/л), тромбоцитопения — в 83,7 % (33,8 (8...123) · 10<sup>9</sup>/л), количество лейкоцитов периферической крови варьировало от лейкопении (2,9 (0,8...3,4) · 10<sup>9</sup>/л) в 53,1 % случаев до лейкоцитоза (18,6 (12,2...102) · 10<sup>9</sup>/л) у 28,6 % пациентов. Бластная инфильтрация костного мозга представлена в количестве от 52 до 98 %. Большинство взрослых пациентов с ОМЛ (81,6 %) имели промежуточный риск по кариотипу.

В образцах крови пациентов основной группы и группы сравнения с применением метода ПЦР и рестрикционного анализа была поведена идентификация полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (A4889G и T6235C). В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма A4889G (rs1048943) в гене *CYP1A1*, у обследованных пациентов обеих групп доминирующим был аллель дикого типа — AA (основная группа — 94,33 %,  $n = 100$ ; группа сравнения — 93,88 %,  $n = 46$ ). Среди обследованных пациентов распространенность полиморфизма T6235C (rs4646903) в гене *CYP1A1* составила: TT (аллель дикого типа) — 82,08 % ( $n = 87$ ) случаев в основной группе и 85,71 % ( $n = 42$ ) случаев в группе сравнения; гетерозиготный аллель TC — 17,92 % ( $n = 19$ ) случаев в основной группе и 14,28 % ( $n = 7$ ) случаев в группе сравнения. Мутантный аллель CC у обследованных пациентов не был выявлен. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP1A1* у пациентов

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ( $n = 106$ )		Группа сравнения ( $n = 49$ )	
		%	$n$	%	$n$
<i>CYP1A1</i> ( <i>BsrDI</i> ) rs1048943	AA	94,33	100	93,88	46
	AG	3,77	4	6,12	3
	GG	1,89	2	0,00	0
<i>CYP1A1</i> ( <i>MspI</i> ) rs4646903	TT	82,08	87	85,71	42
	TC	17,92	19	14,28	7
	CC	0,00	0	0,00	0

Ген *CYP1A1* кодирует фермент (гидроксилазу), который участвует в процессах биотрансформации и метаболической активации ароматических углеводородов. Полиморфизм T6235C гена *CYP1A1* (*CYP1A1\*2A*, m1 или rs4646903) характеризуется нуклеотидной заменой Т на С в положении 6235 в 3'-фланкирующей области гена *CYP1A1*, что создает сайт расщепления для рестриктазы *MspI*. Наличие полиморфизма T6235C ассоциировано с изменением уровня экспрессии гена и стабильности матричной РНК, что приводит к увеличению каталитической активности фермента [4]. В ходе проведенного исследования доминирующим геновариантом в обеих группах обследованных пациентов был дикий тип аллеля (более 80 % обследованных). Статистический анализ с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона ( $\chi^2 = 0,32$ ;  $p = 0,65$ ) и точного критерия Фишера ( $F = 0,33$ ,  $p = 0,65$ ), не выявил ассоциации между носительством измененного аллеля и заболеванием ( $p > 0,05$ ).

Полиморфизм A4889G в гене *CYP1A1* (*CYP1A1\*2C*, m2, Ile462Val или rs1048943) характеризуется нуклеотидной заменой А на G в 7 экзоне гена в кодоне 462, что приводит к замене изолейцина (Ile) на валин (Val) в положении 462, и создает сайт расщепления для рестриктазы *BsrDI*. Этот полиморфизм

ассоциирован с двукратным увеличением активности микросомальных ферментов [4, 6]. В изученных образцах преобладал дикий тип аллеля, частота выявления которого в обеих группах была выше 90 %, количество образцов в которых были идентифицированы гетерозиготный и мутантный аллели составило от 0 до 6,1 %. Статистический анализ позволил установить отсутствие взаимосвязи между присутствием различных геновариантов и заболеванием ( $\chi^2 = 1,34$ ;  $p = 0,51$ ;  $F = 1,11$ ,  $p = 0,38$ ).

Для гена *CYP2E1* было проведено выявление трех полиморфизмов: T7632A (rs6413432), G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 3.

Анализ полученных результатов позволил установить, что у обследованных пациентов распространенность полиморфизма T7632A (rs6413432) составила: TT (аллель дикого типа) — 87,74 % ( $n = 93$ ) случаев в основной группе и 85,71 % ( $n = 42$ ) случаев в группе сравнения; гетерозиготный (аллель) ТА — 12,26 % ( $n = 13$ ) случаев в основной группе и 14,29 % ( $n = 7$ ) случаев в группе сравнения. Мутантный аллель AA у обследованных пациентов не был выявлен.

Таблица 3 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2E1* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ( $n = 106$ )		Группа сравнения ( $n = 49$ )	
		%	$n$	%	$n$
<i>CYP2E1</i> ( <i>DraI</i> ) rs6413432	TT	87,74	93	85,71	42
	ТА	12,26	13	14,29	7
	AA	0,00	0	0,00	0
<i>CYP2E1</i> ( <i>Pst I</i> ) rs3813867	GG	95,28	101	93,88	46
	GC	4,72	5	6,12	3
	CC	0,00	0	0,00	0
<i>CYP2E1</i> ( <i>RsaI</i> ) rs2031920	CC	92,45	98	93,88	46
	CT	5,66	6	6,12	3
	TT	1,89	2	0,00	0

Полиморфизм T7632A в гене *CYP2E1* (*CYP2E1\*6*, rs6413432) характеризуется заменой нуклеотида в интроне 6, что создает сайт расщепления для рестриктазы *DraI*. Наличие данного полиморфизма ассоциировано со

снижением активности фермента и увеличением количества однопочечных разрывов ДНК [5, 6]. В ходе проведенного исследования у обследованных пациентов с ОЛЛ и ОМЛ были идентифицированы дикий и ге-

терозиготный варианты аллелей, с преобладанием частоты дикого аллеля, которая составила более 85 %. Ассоциации между присутствием полиморфных вариантов в гене *CYP2E1* и заболеванием установлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди обследованных пациентов обеих групп для полиморфизмов G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920) доминирующими геновариантами были аллели дикого типа, частота выявления которых составила более 90 %.

Полиморфизмы C1053T/G1293C в гене *CYP2E1* (*CYP2E1*\*5B; rs2031920/rs3813867), характеризуются заменами в регионе, расположенном в 5'-фланкирующей области гена, что создает сайты расщепления для рестриктаз *RsaI/PstI*. В экспериментах *in vitro* было показано, что присутствие данных полиморфизмов ассоциировано с изменением уровня экспрессии фермента [6].

Анализ частоты данных полиморфизмов среди пациентов с ОЛЛ и ОМЛ позволил установить, что дикий тип аллелей обоих генов был преобладающим с частотой более 90 %.

Ген *CYP2D6* локализован на 22 хромосоме (22q13.2) и содержит 9 экзонов. Это высоко полиморфный ген, который имеет более 100 аллельных и субаллельных вариантов. Различные полиморфные варианты гена *CYP2D6* ассоциированы как со статусом организмов с низким уровнем метаболизма ксенобиотиков, так и со сверхбыстрым уровнем метаболизма [7].

В ходе проведения исследований в гене *CYP2D6* определяли три полиморфизма: A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097), C100T (rs1065852). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления полиморфизмов A2549del и G1846A, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2D6* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа (n = 106)		Группа сравнения (n = 49)	
		%	n	%	n
<i>CYP2D6</i> ( <i>MspI</i> ) rs35742686	AA	83,02	88	48,98	24
	A/del	11,32	12	32,65	16
	del/del	5,66	6	18,37	9
<i>CYP2D6</i> ( <i>MvaI</i> ) rs3892097	GG	64,15	68	59,18	29
	GA	30,19	32	38,78	19
	AA	5,66	6	2,04	1

При проведении анализа результатов, полученных для полиморфизма A2549del (rs35742686), было установлено, что среди обследованных пациентов основной группы преобладают носители аллеля дикого типа AA — 83,02 % (n = 88) случаев, в то время как среди пациентов группы сравнения аллель дикого типа был выявлен только в 48,98 % (n = 24) случаев. Частота выявления гетерозиготного аллеля (A/del) составила 11,32 % (n = 12) случаев среди пациентов основной группы и 32,65 % (n = 16) случаев среди пациентов группы сравнения. Мутантный аллель (del/del) был выявлен в 5,66 % (n = 1) случаев среди пациентов основной группы и в 18,37 % (n = 9) случаев среди пациентов группы сравнения.

Полиморфизм A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*3, rs35742686) характеризуется делецией нуклеотида в положении 2549, что создает сайт рестрикции для фермента *MspI*. Присутствие в геноме данного измененного аллеля приводит к синтезу функционально неактивного фермента, что существенно замедляет метаболизм ксенобиотиков у носителя, снижает эффективность лечения, приводит к накоплению промежуточных токсичных продуктов метаболизма в организме и появлению побочных реакций [7]. У пациентов основной группы исследования доминирующим был дикий тип аллеля (частота 83,02 %), в то время как для пациентов с ОМЛ (группа сравнения) было установлено распределение аллелей без явного домини-

рования, частота выявления находилась в пределах от 48,98 % для аллеля дикого типа до 18,37 % для мутантного аллеля. С применением методов статистического анализа было установлено, что присутствие гетерозиготного A/del и мутантного del/del аллелей в гене *CYP2D6* ассоциированы с ОМЛ ( $\chi^2 = 19,41$ ;  $p < 0,001$ ;  $F = 18,63$ ,  $p < 0,001$ ). В ходе анализа результатов исследования методом логистической регрессии установлено, что полиморфизм A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*3, rs35742686) ассоциирован с ОМЛ 72,2 % при уровне значимости  $p < 0,004$ , значение  $\chi^2 = 17,48$  при  $p < 0,0001$ .

Так как ОМЛ поражает в основном пациентов взрослого и пожилого возраста, у которых скорость метаболических процессов снижается, то присутствие в геноме аллеля, который обуславливает синтез фермента биотрансформации со сниженной или отсутствующей активностью, является фактором, способствующим развитию заболевания.

Распространенность полиморфизма G1846A (rs3892097) в гене *CYP2D6* составила: GG (аллель дикого типа) — 64,15 % ( $n = 68$ ) случаев среди пациентов основной группы и 59,18 % ( $n = 29$ ) случаев среди пациентов группы сравнения; гетерозиготный аллель GA — 30,19 % ( $n = 32$ ) случаев среди пациентов основной группы и 38,78 % ( $n = 19$ ) случаев среди пациентов группы сравнения (таблица 4).

Полиморфизм G1846A в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*4, rs3892097) характеризуется заменой нуклеотида в положении 1846, в результате чего исчезает сайт расщепления для фермента *MvaI*. Так же как и в случае присутствия полиморфного варианта A2549del, у носителей полиморфизма G1846A происходит синтез неактивной формы фермента [5, 7]. Анализ результатов по выявлению геновариантов для данного полиморфизма, позволил установить, что дикий тип аллеля был преобладаю-

щим, как у пациентов с ОЛЛ (64,15 %), так и у пациентов в ОМЛ (59,18 %), также высокой была и частота выявления гетерозиготного аллеля: от 30,19 до 38,78. Статистический анализ не выявил взаимосвязи данного геноварианта с развитием заболевания ( $p > 0,05$ ).

В 8 образцах (7,55 %) пациентов основной группы и в 5 образцах (10,20 %) пациентов группы сравнения после проведения амплификации фрагмента гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизма C100T (rs1065852) не было выявлено специфических ампликонов ни при анализе кривых плавления, ни при электрофоретической детекции. При этом в данных пробах фрагменты других анализируемых генов (*CYP1A1*, *CYP2E1*), а также фрагменты гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизмов A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097) были успешно амплифицированы. Повторное выделение ДНК и амплификация данного фрагмента гена *CYP2D6* подтвердили отсутствие специфических ампликонов в данных образцах ( $n = 13$ ), что связано со сложной структурной организацией гена *CYP2D6* и наличием межиндивидуальных особенностей структуры гена в области отжига подобранных пар праймеров. Таким образом, анализ полиморфизма C100T (rs1065852) в гене *CYP2D6* проводили для 98 пациентов основной группы и 44 пациентов группы сравнения.

Присутствие дикого аллеля (CC) было выявлено у 53,06 % ( $n = 52$ ) обследованных пациентов основной группы и у 50,00 % ( $n = 22$ ) пациентов группы сравнения; гетерозиготного геноварианта CT — у 21,43 % ( $n = 21$ ) обследованных пациентов основной группы и у 20,45 % ( $n = 9$ ) пациентов группы сравнения; мутантного аллеля TT — у 25,51 % ( $n = 25$ ) обследованных пациентов основной группы и у 29,55 % ( $n = 13$ ) пациентов группы сравнения. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты выявления полиморфизма C100T (rs1065852) гена *CYP2D6* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ( $n = 98$ )		Группа сравнения ( $n = 44$ )	
		%	$n$	%	$n$
<i>CYP2D6</i> ( <i>HphI</i> ) rs1065852	CC	53,06	52	50,00	22
	CT	21,43	21	20,45	9
	TT	25,51	25	29,55	13

Полиморфизм С100Т в гене *CYP2D6* (*CYP2D6\*10*, rs1065852) характеризуется заменой нуклеотида С на Т в положении 100, что создает сайт расщепления для фермента *HphI*. Присутствие данного аллеля в геноме приводит к синтезу фермента со сниженной активностью и замедляет реакции метаболизма чужеродных соединений [7]. В связи со сложной структурой гена и его высокой межиндивидуальной полиморфностью удалось проанализировать только 98 образцов от пациентов с ОЛЛ и 44 образца от пациентов с ОМЛ. Для данного полиморфизма была установлена высокая частота выявления мутантного аллеля ТТ в обеих группах: 25,51 % для основной группы и 29,55 % для группы сравнения. Частота выявления дикого аллеля составила около 53,06 и 50,00 % для основ-

ной группы и группы сравнения соответственно. Статистический анализ не выявил достоверной взаимосвязи данного геноварианта с развитием заболевания ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** У обследованных пациентов с ОЛЛ и ОМЛ в генах *CYP1A1* и *CYP2E1* преобладали аллели дикого типа (более 80 % случаев для всех исследованных полиморфизмов в данных генах). Увеличение частот выявления мутантного и гетерозиготного аллелей среди пациентов с ОЛЛ и ОМЛ было установлено в гене *CYP2D6*. Среди пациентов с ОМЛ была установлена высокая распространенность полиморфизма A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6\*3*, rs35742686), как в форме гетерозиготного аллеля (32,65 % случаев), так и в форме мутантного аллеля (18,37 % случаев).

#### Список цитированных источников

1. The Prenatal Origin of Childhood Leukemia: Potential Applications for Epidemiology and Newborn Screening / E. L. Marcotte [et al.] // *Front Pediatr.* — 2021. — Vol. 9. DOI: 10.3389/fped.2021.639479.
2. Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. / F. Thol [et al.] // *Leukemia.* — 2017. — Vol. 31, № 6. — P. 1286–1295. DOI: 10.1038/leu.2016.345.
3. Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and Leukemia Susceptibility / H. C. Chen [et al.] // *European J. of Cancer Prevention.* — 2018. — Vol. 17, № 3. — P. 251–58.
4. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and risk of leukemia: a meta-analysis / J. Lu [et al.] // *OncoTargets and therapy.* — 2015. — Vol. 8. — P. 2883–2902. DOI: 10.2147/OTT.S92259.
5. CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides / A. O. Docea [et al.] // *Toxicol Rep.* — 2017. — Vol. 4. — P. 335–341. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.05.007.
6. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population / R. Coura dos Santos [et al.] // *Genetics and Molecular Biology.* — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 1–5. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100001.
7. PharmVar GeneFocus: CYP2D6 / C. Nofziger [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 107, № 1. — P. 154–170. DOI: 10.1002/cpt.1643.

## CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 gene polymorphism in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

Rudenkova T. V.<sup>1</sup>, Kostiuk S. A.<sup>1</sup>, Klimkovich N. N.<sup>1</sup>, Demidenko A. N.<sup>2</sup>, Suzorov D. I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus;

<sup>3</sup> Minsk Scientific Research Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

106 patients (children) suffering from acute lymphoblastic leukemia and 49 patients (adults) suffering from acute myeloid leukemia were examined. During the CYP1A1 gene (A4889G and T6235C) and the CYP2E1 gene (T7632A, G1293C and C1053T) polymorphic variants identification,





it was found that wild-type alleles were dominant in the patients of the examined groups. During the study of polymorphisms in the CYP2D6 gene (A2549del, G1846A and C100T), an increase in the prevalence of heterozygous and mutant alleles was revealed. Violations of the structure of the CYP2D6 gene in the region of primer annealing for the identification of C100T polymorphism were detected in 13 samples. High prevalence of A2549del polymorphism in the CYP2D6 gene was established, both in the form of a heterozygous allele (32,65 % of cases) and in the form of a mutant allele (18,37 % of cases) among the patients with acute myeloid leukemia.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, gene polymorphism, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*.

*Поступила 29.05.2023*