

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ У  
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ**

**Захарова Н. В., Самоварова В. С.**

**Научные руководители – канд. биол. наук, доц. Т.Н. Субботина,  
канд. мед. наук И.А. Ольховский**

**Сибирский федеральный университет, г. Красноярск  
Красноярский филиал «Гематологический научный центр»  
Минздрава России**

Эффективное фармакологическое действие химиотерапевтических средств обусловлено прежде всего достижением их достаточной концентрации, необходимой для взаимодействия с внутриклеточными мишенями. Хорошо известны основные механизмы защиты организма от любых чужеродных соединений – ксенобиотиков, которые включают также и процессы конъюгации веществ с различными эндогенными молекулами, в результате чего ксенобиотики и в т.ч. лекарственные препараты, как правило, теряют свою активность и быстрее выводятся из организма. В связи с этим особую важность для подбора оптимального режима и дозы вводимых лекарственных препаратов является информация об индивидуальных особенностях их метаболизма у конкретного пациента. Учитывая, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями, в том числе и с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), вынуждены принимать большое количество сильнодействующих лекарственных средств, учет особенностей их биотрансформации является весьма актуальным, поскольку позволяет предсказать риски развития серьезных побочных эффектов или неэффективность выбранного режима химиотерапии для данного пациента.

Биологическая сущность биотрансформации, проходящей в две стадии, заключается в увеличении гидрофильности исходного лекарственного соединения, что облегчает его экскрецию из организма. Важными ферментами II стадии данного процесса являются тиопурин-S-метилтрансфераза и глутатион-S-трансфераза.

Ген *TPMT* несет в себе информацию о ферменте тиопурин S-метилтрансфераза, который осуществляет биотрансформацию азатиоприна и 6-меркаптопурина. В европейской популяции в гене *TPMT* чаще всего встречаются два полиморфизма: A154T и Y240C, приводящие к снижению активности фермента в 1,4 и в 9 раз, соответственно. Сочетание обоих аллелей приводит к полной потере активности фермента. Частота носительства аллельных вариантов: *TPMT\*2*, *TPMT\*3A*, *TPMT\*3C*, в европейских этнических группах – до 4%. Носительство вышеуказанных полиморфных вариантов связано с высоким риском возникновения гематологической токсичности.

*GST* – семейство глутатион-S-трансфераз. Информация о ферменте глутатион-S-трансфераза 1 кодируется геном *GSTP1*. Функция этого фермента состоит в конъюгировании электрофильных соединений с глутатионом, что приводит к их инактивации и выведению из организма. *GST* необходимы для метаболизма алкилирующих препаратов – доксорубина и винкристина. Полиморфизмы приводят к синтезу фермента с измененной каталитической активностью и низкой стабильностью. Частота вариантного аллеля *GSTP1* различна в популяциях.

Целью настоящей работы явилось исследование носительства полиморфизмов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков *TPMT* (rs1800462), *TPMT* (rs1800460),

TPMT (rs1142345), GSTP1 (rs1695), GSTP1 (rs1138272) у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Группу обследованных составили 57 человек с диагнозом ХЛЛ, 27 мужчин и 22 женщин, в возрасте от 49 до 80 лет. Для выявления изучаемых полиморфизмов была использована методика определения нуклеотидной последовательности фрагмента гена с помощью пиросеквенирования. Объектом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови. Выделение ДНК проводили с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Для детекции полиморфизмов были использованы реагенты, входящие в форму комплектации №18 «ФАРМА-скрин 2б» набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Пиросеквенирование проводилось на приборе «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия). Обработка результатов секвенирования осуществлялась с помощью программного обеспечения «PyroMark Q24 2.0.6».

Результаты анализа исследованных полиморфизмов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность генетических полиморфизмов, связанных с особенностями реализации 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Полиморфизм	Вариант генотипа	ХЛЛ	
		Количество человек	% от общего числа обследуемых
<b>TPMT(1)</b> A80P G>C rs1800462 (N=57)	G/G	57	100
	G/C	0	0
	C/C	0	0
<b>TPMT(2)</b> A154T G>A rs1800460 (N=55)	G/G	52	94,5
	G/A	3	5,5
	A/A	0	0
<b>TPMT(3)</b> Y240C A>G rs1142345 (N=56)	A/A	53	94,6
	A/G	3	5,4
	G/G	0	0
<b>GSTP1(1)</b> I105V A>G rs1695 (N=42)	A/A	24	57,1
	A/G	12	28,6
	G/G	6	14,3
<b>GSTP1(2)</b> A114V C>T rs1138272 (N=49)	C/C	36	73,5
	C/T	11	22,5
	T/T	2	4

Частота распространенности отдельных полиморфизмов исследуемых генов у пациентов с ХЛЛ в целом соответствует значениям в общей популяции по данным NCBI, что свидетельствует об отсутствии их значимого участия в патогенезе развития заболевания. Вместе с тем, среди обследуемых нами пациентов встречаются люди, отягощенные одновременно двумя и более полиморфизмами низкой интенсивности биотрансформации, в частности A154T и Y240C в гене TPMT и I105V и A114V в гене GSTP1.

Таким образом, именно сочетание ряда полиморфизмов риска нарушенной биотрансформации ксенобиотиков, вероятно, имеет патогенетическое значение в развитии ХЛЛ. Эти особенности также следует учитывать и при назначении этим пациентам химиотерапевтических средств.