DOI 10.34883/Pl.2021.7.4.015
УДК 616-006.4-02:577.152.199.2

Руденкова Т.В.¹, Костюк С.А.¹, Климович Н.Н.¹, Демиденко А.Н.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Rudenkova T.¹, Kostyuk S.¹, Klimkovich N.¹, Demidenko A.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Роль полиморфных вариантов генов цитохрома P450 в метаболизме ксенобиотиков и патогенезе гемобластозов

The Role of Cytochrome P450 Genes Polymorphic
Variants in the Metabolism of Xenobiotics
and the Pathogenesis of Hemoblastoses

Резюме

Генетический статус макроорганизма оказывает непосредственное влияние на процесс развития и вариант исхода как основного заболевания, так и его осложнений. Изучение роли генов-кандидатов в развитии, течении и вариантах исхода патологических процессов является перспективным направлением с точки зрения поиска объективных маркеров для персонализации профилактики, диагностики и лечения. Актуальным направлением является поиск и изучение факторов, способных оказывать влияние на фармакокинетику или фармакодинамику химиотерапевтических препаратов, что поможет прогнозировать развитие серьезных побочных эффектов у пациентов. Наиболее перспективными для изучения являются гены, контролирующие синтез ферментов, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфизм данных генов является одним из факторов, определяющих структуру и функции ферментов. Изучение молекулярно-генетических особенностей генов цитохрома P450 может заложить фундамент для разработки индивидуализированного подхода к профилактике и снижению частоты развития осложнений химиотерапии.

Ключевые слова: цитохром P450, ферменты, биотрансформация ксенобиотиков, острый лимфобластный лейкоз, полиморфизм генов.

Abstract

The genetic status of a macroorganism has a direct impact on the progress and the outcome of both the disease and complications. The study of genes-candidate role in the progress, course and outcomes of pathological processes is a promising direction for prevention, diagnosis and treatment personification objective markers finding. An actual direction is the search and study of factors that can influence the pharmacokinetics or pharmacodynamics of chemotherapeutic drugs, which will help predict the development of serious side effects in patients. The most promising for

study are genes that control the synthesis of enzymes involved in the xenobiotics biotransformation processes. These genes polymorphism is one of the factors that determine structure and function of enzymes. The study of the cytochrome P450 genes characteristics can lay the foundation for the development of an individualized approach to prevention and reduction of the chemotherapy complications incidence.

Keywords: cytochrome P450, enzymes, xenobiotics biotransformation, acute lymphoblastic leukemia, gene polymorphism.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у детей и относится к группе гемобластозов – гетерогенных первичных клональных заболеваний костного мозга в результате злокачественной трансформации стволовой гемопоэтической клетки. Эта патология характеризуется повторяющимися хромосомными aberrациями и мутациями генов, которые являются ключевыми причинными факторами в патогенезе заболевания. ОЛЛ неоднородны по иммунофенотипу и молекулярно-генетическим особенностям, но имеют общие характеристики в виде линейной лимфоидной принадлежности и поражения на разных стадиях дифференцировки лимфоцитов и их незрелых гемопоэтических предшественников. При этом злокачественные клетки экспрессируют измененные фенотипы и по-разному реагируют на химиотерапию [1].

Совершенствование знаний и технологий в онкологии привело к существенному увеличению эффективности химиотерапевтического лечения ОЛЛ у детей (до 90%). Это достижение дало возможность при выборе лечебной тактики ориентироваться не только на увеличение выживаемости, но и на снижение токсичности лекарственных средств, используемых при химиотерапии. В настоящее время краеугольным камнем терапии ОЛЛ является сокращение количества препаратов с высокотоксичным профилем. Однако рутинная клиническая практика предполагает использование интратекальных и высоких внутривенных доз таких лекарственных средств в ходе химиотерапевтического лечения пациентов с ОЛЛ, что приводит к развитию широкого спектра осложнений в дополнение к угнетению кроветворения и симптомам самой болезни [2].

На практике осложнения, связанные с токсичностью лекарственных средств, используемых при химиотерапии, являются частой причиной развития сопутствующей патологии, а также смертности, в том числе и у детей с ОЛЛ. Появление побочных эффектов, как правило, является следствием токсического повреждения здоровых тканей из-за низкой специфичности применяемых лекарственных средств. Усиление повреждающего и токсического эффектов происходит, как правило, с увеличением дозы и накоплением в организме пациента лекарственного средства в ходе лечения [2]. Но кумулятивный эффект и специфическая токсичность противоопухолевых средств не являются единственными факторами осложнений на фоне проводимого специфического лечения ОЛЛ. Пациенты с одинаковым типом опухоли, получающие одинаковое лечение, могут проявлять разные клинические реакции с точки зрения эффективности и токсичности лекарственного средства,

что предполагает наличие отдельных генетических факторов, влияющих на возникновение побочных эффектов.

Одним из основных токсических эффектов лекарственных средств, используемых при химиотерапии у детей с ОЛЛ, является гепатотоксичность. Специфических биомаркеров, которые позволяли бы достоверно идентифицировать данную патологию как осложнение в ходе лечения, не существует. Поэтому единственный способ постановки диагноза гепатотоксичности, развивающейся на фоне приема химиотерапевтических лекарственных средств, – это оценка клинических и лабораторных показателей, а также исключение других причин поражения печени. У одних пациентов поражение печени протекает клинически бессимптомно, у других – в форме острого гепатита или тромбозов. У детей в большинстве случаев поражение печени обратимо и не приводит к летальному исходу [3].

Актуальным направлением является поиск и изучение факторов, способных оказывать влияние на фармакокинетику или фармадинамику химиотерапевтических препаратов, что поможет прогнозировать развитие серьезных побочных эффектов у пациентов. К перспективным для изучения факторам относят наличие полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме лекарственных средств [2].

В ходе многочисленных исследований было установлено, что при развитии ОЛЛ полиморфные варианты генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в комплексе с факторами окружающей среды, режимом питания и другими экзогенными и эндогенными факторами могут оказывать влияние на формирование и течение патологического процесса.

Однако роль генетических факторов в развитии осложнений химиотерапии при лечении онкологических заболеваний остается малоизученной, т. к. ранее в онкологии исследования были направлены преимущественно на поиск ассоциаций генетических маркеров с эффективностью лечения и выживаемостью.

Процесс биотрансформации ксенобиотиков в организме представляет собой последовательность реакций, в ходе которых при участии нескольких ферментных систем происходит превращение чужеродных веществ в полярные водорастворимые метаболиты, которые обладают ионным зарядом и могут быть выведены из организма. Согласованное функционирование этих ферментных систем обеспечивает нейтрализацию и выведение тысяч чужеродных веществ, включая лекарственные средства. Некоторые из поступающих в организм веществ уже представляют собой канцерогены, а некоторые превращаются в токсичные и канцерогенные соединения при их активации ферментными системами биотрансформации ксенобиотиков [4].

Ксенобиотики делятся на соединения прямого действия – это соединения, которые активны в исходном состоянии, и транспортные формы – это соединения, которые превращаются в активные метаболиты только после ферментной активации, которая происходит внутри клетки.

Первая фаза (I фаза) метаболизма ксенобиотиков ассоциирована с образованием электрофильных метаболитов, которые способны реагировать с молекулами, имеющими заряд (в том числе с ДНК).

При протекании первой фазы биотрансформации ксенобиотиков происходят химические реакции, направленные на получение реакционноспособных соединений путем включения в состав чужеродной молекулы функциональных групп для повышения гидрофильности исходного соединения. Во время второй фазы происходит нейтрализация данных метаболитов с помощью ферментных систем (гидролаз и трансфераз).

Система цитохрома P450

Система цитохрома P450 (CYP) представляет собой семейство ферментов, которые экспрессируются у разных видов организмов и отвечают за окислительный метаболизм как эндогенных, так и экзогенных соединений (ксенобиотиков), катализируя в том числе и от 70 до 90% реакций метаболизма лекарственных средств [5, 6].

Ферменты CYP представляют собой мембранные белки, которые относят к группе гемсодержащих ферментов, включающих в качестве кофермента железосодержащий гем [7]. У млекопитающих CYP из семейств 1, 2 и 3, как правило, экспрессируются на мембранах эндоплазматического ретикулума, а также на мембранах митохондрий. Ферменты CYP синтезируются и локализованы преимущественно в печени, тонком кишечнике, почках. Важнейшей функцией ферментов CYP в организме является участие в I фазе процесса биотрансформации ксенобиотиков, а также в эндогенном метаболизме стероидных гормонов, простагландинов, жирных и желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов, витамина D и других соединений.

Функционирование CYP основано на белок-белковом взаимодействии, при котором в ходе окисления субстратов происходит ряд реакций с вовлечением двух отдельных механизмов доставки электронов посредством взаимодействия белков со специфическими мембраносвязанными окислительно-восстановительными партнерами. Эти электроны используются для активации молекулярного кислорода до реакционноспособной формы, которая окисляет субстрат с образованием молекулы воды [8, 9].

Действие ферментов CYP является одним из основных механизмов активации ксенобиотиков, т. е., обладая каталитической функцией, они обеспечивают включение полярных групп в состав таких сложных для окисления молекул, как насыщенные углеводороды, липофильные соединения и др. В результате метаболиты с низкой реакционной способностью подвергаются ферментативному гидроксилированию, что является ключевым фактором для обеспечения в дальнейшем реакции конъюгации с полярным веществом. С другой стороны, под действием ферментов CYP в процессе интенсивного окисления происходит превращение неактивного субстрата в химически реактивный, токсичный метаболит [10].

Синтез ферментов системы CYP контролируется 57 генами и 58 псевдогенами [11]. Номенклатура CYP была разработана в 1987 г. и с небольшими дополнениями используется до настоящего времени [12]. В основе классификации лежит степень гомологии аминокислотной последовательности белковых продуктов генов CYP. Для различных изоферментов CYP и контролирующих их генов в данной системе номенклатуры

используют трехуровневую классификацию: семейство (>40% гомологии последовательностей для членов одного семейства), подсемейство (55% гомологии) и далее изоформа (номер кодирующего индивидуального гена) [13, 14]. При классификации CYP первой арабской цифрой обозначают семейство, далее заглавной буквой – подсемейство, второй арабской цифрой – ген, например, CYP1A1.

В организме человека лекарственные средства, как и большинство ксенобиотиков, подвергаются метаболизму ферментами семейств CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4. Meyer U.A. и соавт. в 1990 г. описали полиморфизм генов системы CYP, который, как было установлено, определяет индивидуальные отличия процессов окисления ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств, у различных индивидов человеческой популяции [15].

В ходе дальнейших исследований среди всех генов, которые контролируют синтез ферментов, принимающих участие в процессе биотрансформации ксенобиотиков, была установлена высокая распространенность полиморфных вариантов. Для некоторых полиморфных вариантов этих генов определены ассоциации с изменением функциональной активности контролируемых ими ферментов, что обуславливает формирование индивидуальных особенностей в функционировании ферментных систем, вовлеченных в процесс биотрансформации ксенобиотиков. Таким образом, индивидуальные отличия аллельного профиля генов, контролирующих синтез ферментов биотрансформации ксенобиотиков, обуславливают различия в уровнях экспрессии и активности контролируемых ими ферментов, фенотипическим проявлением этого является вариабельность индивидуальной чувствительности конкретного организма к воздействию ксенобиотиков.

Работа системы активации (ферменты CYP) и работа системы детоксикации (группа мультифункциональных димерных белков глутатион-S-трансфераз (glutathione S-transferases, GST) и НАДФН-зависимой хиноноксиредуктазы 1 (NQO1)) тесно взаимосвязаны. Так как в человеческой популяции широко представлен как полиморфизм генов, кодирующих ферменты активирующей системы CYP, так и генов системы детоксикации, а наследование данных генетических особенностей происходит независимо, то в популяции присутствует множество вариантов сочетаний данных генов, что обуславливает широкий спектр различий в функционировании белковых продуктов (ферментов), синтез которых они контролируют. Все это составляет основу индивидуальных особенностей процесса биотрансформации ксенобиотиков в зависимости от высокой или низкой активности ферментов систем активации и детоксикации [16].

Снижение эффективности процесса биотрансформации ксенобиотиков может происходить, с одной стороны, за счет продукции более активных форм ферментов, участвующих в фазе активации ксенобиотиков (первая фаза), а с другой стороны, за счет снижения активности ферментов фазы детоксикации (вторая фаза). Изучение разнообразия и комбинаций геновариантов CYP и GST, а также определение механизмов их влияния на процессы биотрансформации ксенобиотиков является актуальным и перспективным направлением для поиска

достоверных прогностических маркеров, определяющих степень предрасположенности, вариант течения, вероятность возникновения осложнений, исход заболевания.

Семейство генов CYP1

Экспрессия генов семейства CYP1 индуцируется арилуглеводородным рецептором, который активируется при связывании с полициклическими ароматическими углеводородами, содержащимися в продуктах сжигания, сигаретном дыме и пищевых продуктах, приготовленных на открытом огне. Семейство генов CYP1 включает 3 гена: CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1 (см. таблицу) [17]. Продукты генов CYP1A1 и CYP1B1 участвуют преимущественно в метаболизме полициклических ароматических углеводородов, а CYP1A2 – в метаболизме ариламинов и N-гетероциклических соединений. CYP1A2 и CYP1B1 гидроксилируют углерод в положении 2 и 4 в эстрогене. CYP1A2 окисляет уропорфириноген и мелатонин [18, 19]. Продукты всех генов CYP1 активно участвуют в метаболизме различных лекарственных средств.

Ген CYP1A1 картирован на 15-й хромосоме, в локусе 15q22-q24. Продуктом данного гена является внепеченочный фермент CYP1A1 (арилгидрокарбонгидроксилаза), который активирует такие проканцерогены, как полициклические ароматические углеводороды и ароматические амины [20–22]. Попадание в организм этих ксенобиотиков приводит к усилению экспрессии гена CYP1A1. Описано и изучено несколько полиморфизмов в гене CYP1A1: полиморфизм C4887A в 7-м экзоне, а также MspI-полиморфизм, сопровождающийся аминокислотной заменой, в гемсвязывающем регионе фермента [23, 24].

Субстраты и функции CYP человека

Семейство	Количество подсемейств	Количество генов	Субстраты и функции
CYP1	2	3	Ксенобиотики, арахидоновая кислота, эйкозаноиды
CYP2	13	16	Ксенобиотики, арахидоновая кислота, эйкозаноиды
CYP3	1	4	Ксенобиотики, арахидоновая кислота, эйкозаноиды
CYP4	5	12	Жирные кислоты, арахидоновая кислота, эйкозаноиды
CYP5	1	1	Тромбоксан A ₂ -синтаза
CYP7	2	2	Холестерин, синтез желчных кислот
CYP8	2	2	Простаглицинсинтаза, синтез желчных кислот
CYP11	2	3	Стероидогенез
CYP17	1	1	Стероид 17α-гидроксилаза, 17/20-лиаза
CYP19	1	1	Ароматаза для образования эстрогена
CYP20	1	1	Неизвестно
CYP21	1	1	Стероид 21-гидроксилаза
CYP24	1	1	Витамин D ₃ 24-гидроксилаза
CYP26	3	3	Гидроксилирование ретиноевой кислоты
CYP27	3	3	Биосинтез желчных кислот, гидроксилирование витамина D ₃
CYP39	1	1	24-гидроксихолестерин 7α-гидроксилаза
CYP46	1	1	Холестерин 24-гидроксилаза
CYP51	1	1	Ланостерол 14α-десметилаза

Для полиморфизма *MspI* была доказана ассоциация с патологическими процессами в легких. Согласно данным метаанализа, полиморфизм *MspI* и аминокислотная замена Ile/Val могут изменять восприимчивость пациентов к ХОБЛ, а полиморфизм значим при оценке риска развития ХОБЛ среди азиатского населения [25]. Также было показано, что полиморфизм *MspI* и замена Ile/Val *CYP1A1* является фактором риска, связанным с повышенной восприимчивостью к раку легких, но эти ассоциации различаются в разных этнических группах [26, 27].

В 2015 г. было проведено изучение влияния полиморфизмов A4889G и T6235C гена *CYP1A1* на риск развития sporadического рака молочных желез, в результате было установлено, что у пациентов, страдающих злокачественными эпителиальными новообразованиями, достоверно чаще встречается генотип 4889AG + GG *CYP1A1* [28].

Как отдельные полиморфизмы, так и комбинации полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *GSTM1* и *CYP2C9* считаются факторами риска при Т-клеточной неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе [29, 30].

Выводы исследований, касающихся ассоциации полиморфизмов *MspI* гена *CYP1A1* и ОЛЛ, зачастую неоднозначны. Проведенный в 2012 г. метаанализ на основании результатов, опубликованных в базах данных Medline, EMBASE, OVID, ScienceDirect и CNKI, позволил установить, что обобщенные данные указывают на значительную связь полиморфизма *MspI* гена *CYP1A1* с риском развития ОЛЛ (CC + TC vs TT: ОШ=1,33; 95% ДИ 1,05–1,69). Ассоциации в соответствии с этнической принадлежностью не было выявлено. При анализе подгрупп в соответствии с возрастом повышенный риск наблюдался у детей (C vs T: ОШ=1,23; 95% ДИ 1,04–1,45; CC + TC vs TT: ОШ=1,31; 95% ДИ 1,08–1,59). Таким образом, было показано, что полиморфизм *MspI* гена *CYP1A1* может быть фактором риска развития ОЛЛ, особенно в детском возрасте [31].

В 1999 г. Krajcinovic M. и соавт. проводили изучение роли генов *GST* и *CYP* в формировании предрасположенности к ОЛЛ у детей. Так как обе системы ферментов участвуют в метаболизме ксенобиотиков, в том числе и канцерогенов, целью исследования было установить возможные ассоциации различных геновариантов с развитием ОЛЛ. В ходе исследования было проведено сравнение частот аллелей генов *CYP1A1*, *CYP2D6*, *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов детского возраста с ОЛЛ и здоровых детей контрольной группы. *GSTM1*-нулевой генотип и генотип *CYP1A1**2A оказались значимыми предикторами риска развития ОЛЛ (ОШ=1,8). У носителей сочетанного генотипа (*GSTM1*-ноль и *CYP1A1**2A) риск развития заболевания повышался еще значительно (ОШ=3,3). Также было установлено, что у девочек с генотипом *CYP1A1**4 риск развития ОЛЛ был значительно ниже (ОШ=0,2), что позволило исследователям предположить наличие для данной аллели специфической по половому признаку защитной роли. Полученные авторами результаты подтвердили, что риск развития ОЛЛ действительно может быть ассоциирован с присутствием полиморфных вариантов генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков [32].

В 2008 г. Chen H.C. и соавт. проанализировали полиморфизм генов *CYP* (*CYP1A1* и *CYP2D6*) и *GST* (*GSTM1* и *GSTT1*) у здоровых людей и пациентов, страдающих лейкозами (острым лимфобластным лейкозом

(ОЛЛ), острым нелимфобластным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ)). По результатам анализа полученных данных было установлено, что наличие GSTM1-нулевого генотипа как в качестве единственного варианта изменений, так и в комбинации с гетерозиготным мутантным генотипом CYP1A1 или гетерозиготным мутантным генотипом CYP2D6 было ассоциировано с высоким риском развития острого нелимфобластного лейкоза [33].

Семейство генов CYP2

CYP2 является самым большим семейством CYP у млекопитающих (см. таблицу). Продукты генов CYP2 принимают активное участие в метаболизме лекарственных средств, арахидоновой кислоты, ряда стероидных гормонов, а также в синтезе эндотелием сосудов сосудорасширяющей 11,12-эпоксидкозатриеновой кислоты [17, 34].

Фермент CYP2D6 составляет небольшой процент от всех CYP печени, кодируется геном CYP2D6, локализованным на хромосоме 22q13.1, и принимает участие в биотрансформации лекарственных средств. Эндогенные субстраты CYP2D6 включают нейротрансмиттеры и нейростероиды: серотонин, гидрокситриптамины, 5-метоксииндолэтиламин-О-деметилазу, пинолин, прогестерон и гидроксипрогестерон. На основании анализа данных биохимических исследований *in vitro* было установлено, что CYP2D6 является одним из наиболее активных ферментов и участвует в метаболизме более 75 лекарственных средств [35].

Экспрессия гена CYP2D6 и каталитическая активность фермента CYP2D6 регулируются на стадиях транскрипции, трансляции, а также на эпигенетическом уровне. Наличие альтернативных вариантов сплайсинга CYP2D6 обеспечивает синтез ферментов, обладающих различной каталитической активностью, что приводит к индивидуальным вариациям в скорости метаболизма ксенобиотиков [36].

Некоторые аллели гена CYP2D6 могут содержать инсерции или делеции, что приводит к замене одного или нескольких аминокислотных остатков в ферменте. Изменения аминокислотной последовательности могут приводить к неправильной укладке белка, что будет проявляться изменением фенотипа: увеличением или снижением каталитической активности или ее полным отсутствием. Например, присутствие аллельного варианта CYP2D6*17 приводит к аминокислотным заменам Thr107Ile, Arg296Cys и Ser486Thr, что снижает каталитическую активность фермента CYP2D6. Наличие аллельного варианта CYP2D6*4, который возникает в результате дефектного сплайсинга, также приводит к появлению неактивной формы фермента [37].

Присутствие в геноме нефункциональных копий гена CYP2D6 (мутантных вариантов гена) приводит к синтезу неполных белковых продуктов. Такие белки не могут связывать гем, и в результате фермент теряет каталитическую активность [38].

Фермент CYP2E1 участвует в метаболизме различных канцерогенов, включая нитрозамины, бензол, этанол и галогенированные растворители. Кроме того, CYP2E1 эффективно восстанавливает кислород до свободных радикалов, тем самым способствуя перекисному окислению липидов и окислительному стрессу [39]. Однако исследования последних лет, проведенные с использованием *Cyp2e1*^{-/-} мышей, позволили

установить, что при инактивации данного гена не происходило увеличения уровня кислородных радикалов [40].

В гене CYP2E1 описано несколько полиморфизмов [41]. Повышенная транскрипционная активность CYP2E1 была связана с полиморфным вариантом замены C1019T в пределах предполагаемого сайта связывания для фактора транскрипции HNF-1 [42].

Ulusoy G. и соавт. в исследовании 2007 г. изучали возможную связь аллелей CYP2E1*5B, *6 и *7B, как отдельных геновариантов, так и их комбинаций, с риском заболеваемости ОЛЛ у детей. По результатам анализа ни для одного из отдельных геновариантов не было выявлено ассоциации с возникновением ОЛЛ у детей. Однако при наличии комбинации аллелей CYP2E1*5B и *6 риск возникновения ОЛЛ в детском возрасте значительно увеличивался (ОШ=2,9; 95% ДИ 1,0–8,5; $p<0,05$). Более того, наличие по крайней мере 2 вариантных аллелей в любой комбинации значительно увеличивало риск возникновения заболевания (в 3,9 раза), что свидетельствует о комбинированном эффекте (ОШ=3,9; 95% ДИ 1,4–11,0) [43].

Семейство генов CYP3

Семейство CYP3 включает четыре гена (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43) [17]. CYP3A4 активно экспрессируется в печени и желудочно-кишечном тракте человека и участвует в метаболизме более 120 лекарственных средств, а также эндогенных субстратов, таких как стероиды и желчные кислоты [44–46]. Установлено, что высокая или недостаточная активность CYP3A4 значимы при назначении ряда противогрибковых и иммуносупрессивных лекарственных средств, т. к. высокий уровень метаболизма может привести к недостаточному количеству лекарственного средства в организме пациента, а недостаточный – к чрезмерным концентрациям. Также важно принимать во внимание возможность взаимодействия лекарственных средств друг с другом при одновременном использовании и их влияние на уровень активности CYP3A4, т. к. противогрибковые лекарственные средства способны угнетать активность фермента [47, 48].

CYP3A5 экспрессируется в почках и легких, а также в печени взрослого человека, но уровень экспрессии фермента зависит от варианта генотипа. Ген CYP3A43 экспрессируется в яичках и простате, а CYP3A7 – в печени, плаценте и эндометрии плода [49–52].

Семейство генов CYP4

Семейство CYP4 состоит из 12 генов [17]. Продукты генов CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2 и CYP4F3 участвуют в метаболизме лекарственных средств, но их основная функция – это участие в метаболизме жирных кислот, арахидоновой кислоты, лейкотриенов, простагландинов, эпоксиэйкозатриеновых кислот, гидроксикозатетраеновой кислоты и гидроэстетрановой кислоты. Основной функцией ферментов CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12 и CYP4F22 является участие в метаболизме арахидоновой кислоты и жирных кислот. Ферменты CYP4A и CYP4B экспрессируются в почечных канальцах. Изменения в структуре некоторых генов семейства CYP4 ассоциированы с нарушениями солевого обмена, водного баланса и повышением артериального давления [17, 53].

На экспрессию генов CYP оказывают влияние многочисленные факторы, включая полиморфизм генов, индукцию ксенобиотиками, цитокиновый и гормональный профили, наличие очагов воспаления, а также пол, возраст и др. Установлено, что полиморфизмы играют важную роль в функционировании генов CYP и ассоциированы с различными метаболическими фенотипами (слабыми, промежуточными, экстенсивными и сверхбыстрыми) биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфные варианты как самих генов CYP, так и регуляторных генов оказывают значимое влияние на уровень метаболизма ксенобиотиков [54].

Многие виды рака характеризуются измененным профилем экспрессии CYP, при этом в разных типах опухолей экспрессия данных генов может быть либо повышена, либо подавлена [55, 56].

Актуальным направлением представляется поиск новых маркеров прогноза развития осложнений на основе изучения полиморфных вариантов генов, контролирующих процессы биотрансформации ксенобиотиков. Выделение объективных достоверных генетических маркеров сопряжено с рядом сложностей, т. к. в контроль за процессом биотрансформации вовлечено множество функционально взаимосвязанных генов: «главные» (ключевые) гены (непосредственно контролируют синтез ферментов биотрансформации ксенобиотиков), а также «второстепенные» гены, которые не имеют собственного выражения в фенотипе, но модифицируют (угнетают или усиливают) экспрессию «главных» генов. Совместное функционирование «главных» и «второстепенных» генов создает условия (предрасположенность) как для развития основного заболевания, так и для развития осложнений в ходе лечения. При этом важную роль играют не только повреждения генов и нарушения эпигенетических процессов, которые изменяют функции генов, но и вариативность функционирования генов, обусловленная генетическим полиморфизмом [57–59].

Генетический статус макроорганизма оказывает непосредственное влияние на процесс развития и вариант исхода как основного заболевания, так и его осложнений. Изучение роли генов-кандидатов в развитии, течении и вариантах исхода патологических процессов является перспективным направлением с точки зрения поиска объективных маркеров для персонификации профилактики, диагностики и лечения. Наиболее перспективными для изучения являются гены, контролирующие синтез ферментов, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфизм данных генов является одним из факторов, определяющих структуру и функции ферментов. Изучение молекулярно-генетических особенностей CYP может заложить фундамент для разработки индивидуализированного подхода к профилактике и снижению частоты развития осложнений химиотерапии у детей с ОЛЛ.

Вклад авторов: сбор материала и анализ литературных источников, написание текста – Руденкова Т.В.; редактирование текста – Костюк С.А.; анализ литературных источников, написание и редактирование текста – Климович Н.Н.; сбор материала и анализ литературных источников – Демиденко А.Н.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kakaje A., Alhalabi M.M., Ghareeb A., Karam B., Mansour B., Zahra B., Hamdan O. (2020) Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. *Nature. Scientific Reports*, vol. 10, p. 6756. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63528-0>.
2. Gervasini G., Vagace J.M. (2012) Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Genetics. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, vol. 3, pp. 249–52.
3. Ocete Hita E., Martín García J.A., Giménez Sánchez F., Flores González J.C., Abril Molina A., Salmerón Escobar J., Ruiz Extremera A. (2013) Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children. *Annals of Pediatrics*, vol. 78, no 4, pp. 248–259.
4. Ovsepyan V.A., Rosin V.A., Zagoskina T.P. (2011) Vozmozhnaya assotsiatsiya polimorfizma genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov s osobennostyami klinicheskogo techeniya khronicheskogo limfocitnoy leukemii [Possible association of polymorphism of genes of biotransformation enzymes of xenobiotics with features of the clinical course of chronic lymphocytic leukemia]. *Clinical oncohematology*, vol. 4, no 4, pp. 279–285.
5. Frye R.F. (2004) Probing the world of cytochrome P450 enzymes. *Molecular Interventions*, vol. 4, no 3, pp. 157–162.
6. Chang G.W., Kam P.C. (1999) The physiological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia*, vol. 54, no 1, pp. 42–47.
7. Guengerich F.P. (1992) Characterization of human cytochrome P450 enzyme. *FASEB Journal*, vol. 6, no 2, pp. 745–748.
8. Reed J.R., Backes W.L. (2016) The functional effects of physical interactions involving cytochromes P450: putative mechanisms of action and the extent of these effects in vivo. *Drug Metabolism Reviews*, vol. 48, no 3, pp. 453–469. doi: 10.1080/03602532.2016.1221961.
9. Brignac-Huber L.M. (2016) Cytochrome P450 organization and function are modulated by endoplasmic reticulum phospholipid heterogeneity. *Drug Metabolism & Disposition*, vol. 44, no 12, pp. 1859–1866. doi: 10.1124/dmd.115.068981.
10. Guengerich F.P. (2005) Human cytochrome P450 enzymes. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. *Kluwer Academic. Plenum Press*, pp. 377–531.
11. Fische M., Knoll M., Sirim D. (2007) The Cytochrome P450 engineering database: a navigation and prediction tool for the Cytochrome P450 protein family. *Bioinformatics*, vol. 23, no 15, pp. 2015–2017.
12. Nebert D.W., Gonzalez F.J. (1987) P-450 Genes: structure, evolution, and regulation. *Annual Review of Biochemistry*, vol. 56, pp. 945–993.
13. Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J. (1991) The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA and Cell Biology*, vol. 10, no 1, pp. 1–14.
14. Anzenbacher P., Anzenbacherov E. (2001) Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 58, no 5–6, pp. 737–747.
15. Meyer U.A., Skoda R.C., Zanger U.M. (1990) The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-molecular mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no 2, pp. 297–308.
16. Perera F.P. (1996) Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 88, no 8, pp. 496–509. doi.org/10.1093/jnci/88.8.496.
17. Nebert D.W., Russell D.W. (2002) Clinical importance of the cytochromes P450. *The Lancet*, vol. 360, pp. 1156–1162.
18. Smith A.G., Clothier B., Carthew P., Childs N.L., Sinclair P.R., Nebert D.W., Dalton T.P. (2001) Protection of the Cypla2(-/-) null mouse against uroporphria and hepatic injury following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 173, pp. 89–98.
19. Härtter S., Wang X., Weigmann H., Friedberg T., Arand M., Oesch F., Hiemke C. (2001) Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 21, pp. 167–74.
20. Nebert D.W. (1991) Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. *Mutation Research*, vol. 247, pp. 267–81.
21. Smith C.A.D., Smith G., Wolf C.R. (1994) Genetic polymorphisms in xenobiotic metabolism. *European Journal of Cancer*, vol. 30A, pp. 1921–35.
22. Nebert D.W., Dalton T.P. (2006) The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, vol. 6, pp. 947–60.
23. Cascorbi I., Brockmoller J., Roots I. (1996) C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res*, vol. 56, pp. 4965–9.
24. Hayashi S., Watanabe J., Nakachi K., Kawajiri K. (1991) Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P4501A1 gene. *Journal of Biochemistry*, vol. 110, pp. 407–11.
25. Wang C.D., Chen N., Huang L., Wang J.R., Chen Z.Y., Jiang Y.M., He Y.Z., Ji Y.L. (2015) Impact of CYP1A1 polymorphisms on susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *BioMed Research International*, doi.org/10.1155/2015/942958.
26. Chen Z., Li Z., Niu X., Ye X., Yu Y., Lu S., Chen Z. (2011) The effect of CYP1A1 polymorphisms on the risk of lung cancer: a global meta-analysis based on 71 case-control studies. *Mutagenesis*, vol. 26, no 3, pp. 437–46. doi: 10.1093/mutage/ger002.
27. Ezzeldin N., El-Lebedy D., Darwish A., El-Bastawisy A., Hassan M., Abd El-Aziz S., Abdel-Hamid M., Saad-Hussein A. (2017) Genetic polymorphisms of human cytochrome P450 CYP1A1 in an Egyptian population and tobacco-induced lung cancer. *Genes Environ*, vol. 39, no 7. doi: 10.1186/s41021-016-0066-4.
28. Oliveira C.B., Cardoso-Filho C., Bossi L.S., Lourenço G.J., Costa-Gurgel M.S., Lima C.S. (2015) Association of CYP1A1 A4889G and T6235C polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer in Brazilian women. *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 70, no 10, pp. 680–5. doi: 10.6061/clinics/2015(10)04.
29. Gra O.A., Glotov A.S., Nikitin E.A., Glotov O.S., Kuznetsova V.E., Chudinov A.V., Sudarikov A.B., Nasedkina T.V. (2008) Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients. *American Journal of Hematology*, vol. 83, no 4, pp. 279–87. doi: 10.1002/ajh.21113.
30. Gra O.A. (2007) Assotsiatsiya polimorfizma genov sistemy biotransformatsii CYP1A1 i GST s riskom razvitiya retsidiva ostrogo leykoza u detey [Association of polymorphism of genes of the biotransformation system CYP1A1 and GST with the risk of recurrence of acute leukemia in children]. *Pediatric Pharmacology*, vol. 4, no 3, pp. 40–44.

31. Zhuo W, Zhang L, Qiu Z, Zhu B, Chen Z. (2012) Does cytochrome P450 1A1 MspI polymorphism increase acute lymphoblastic leukemia risk? Evidence from 2013 cases and 2903 controls. *Gene*, vol. 510, no 1, pp. 14–21. doi.org/10.1016/j.gene.2012.08.042.
32. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnott D. (1999) Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood*, vol. 93, no 5, pp. 1496–1501. doi.org/10.1182/blood.V93.5.1496.
33. Chen H.C., Hu W.X., Liu Q.X., Li W.K., Chen F.Z., Rao Z.Z., Liu X.F., Luo Y.P., Cao Y.F. (2008) Genetic polymorphisms of metabolic enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and leukemia susceptibility. *European Journal of Cancer*, vol. 17, no 3, pp. 251–8. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3282b72093.
34. Fisslthaler B., Popp R., Kiss L., Potente M., Harder D.R., Fleming I., Busse R. (1999) Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. *Nature*, vol. 401, pp. 493–97.
35. Elfaki I., Mir R., Almutairi F.M., Duhier F.M.A. (2018) Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 19, pp. 2057–2071.
36. Ur Rasheed M.S., Mishra A.K., Singh M.P. (2017) Cytochrome P450 2D6 and Parkinson's disease: polymorphism, metabolic role, risk and protection. *Neurochem Res*, vol. 42, pp. 3353–61.
37. Ingelman-Sundberg M. (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*, vol. 5, pp. 6–13.
38. Yu A., Kneller B.M., Rettie A.E., Haining R.L. (2002) Expression, purification, biochemical characterization, and comparative function of human cytochrome P450 2D6.1, 2D6.2, 2D6.10, and 2D6.17 allelic isoforms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 303, pp. 1291–1300.
39. Krajcinovic M., Sinnott H., Richer C., Labuda D., Sinnott D. (2002) Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*, vol. 97, no 2, pp. 230–6. doi: 10.1002/ijc.1589.
40. Guengerich F.P. (2020) Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chemico-Biological Interactions*, vol. 322, p. 109056. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109056.
41. Daly A.K., Fairbrother K.S., Smart J. (1998) Recent advances in understanding the molecular basis of polymorphisms in genes encoding cytochrome P450 enzymes. *Toxicology Letters*, vol. 102–103, pp. 143–7.
42. Hayashi S.I., Watanabe J., Kawajiri K. (1991) Genetic polymorphisms in the 5' flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450E1 gene. *Journal of Biochemistry*, vol. 110, pp. 559–65.
43. Ulusoy G., Adali O., Tumer T.B., Sahin G., Gozdasoglu S., Arinc E. (2007) Significance of genetic polymorphisms at multiple loci of CYP2E1 in the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncology*, vol. 72, no 1–2, pp. 125–31. doi: 10.1159/00011131.
44. Meyer U.A. (2000) Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, vol. 356, pp. 1667–71.
45. Evans W.E., Johnson J.A. (2001) Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, vol. 2, pp. 9–39.
46. Araya Z., Wikvall K. (1999) 6a-Hydroxylation of taurochenodeoxycholic acid and lithocholic acid by CYP3A4 in human liver microsomes. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1438, pp. 47–54.
47. Saad A.H., dePestel D.D., Carver P.L. (2006) Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy*, vol. 26, pp. 1730–1744.
48. Brüggemann R.J., Alfenaar J.W., Blijlevens N.M., Billaud E.M., Kosterink J.G., Verweij P.E., Burger D.M. (2009) Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48, pp. 1441–1458.
49. Krusekopf S., Roots I., Kleeberg U. (2003) Differential drug-induced mRNA expression of human CYP3A4 compared to CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43. *European Journal of Pharmacology*, vol. 466, no 1–2, pp. 7–12.
50. Domanski T.L., Finta C., Halpert J.R., Zaphiropoulos P.G. (2001) cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. *Molecular Pharmacology*, vol. 59, no 2, pp. 386–92.
51. Schuetz J.D., Kauma S., Guzelian P.S. (1993) Identification of the fetal liver cytochrome CYP3A7 in human endometrium and placenta. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 92, no 2, pp. 1018–24.
52. Lolodi O., Wang Y.M., Wright W.C., Chen T. (2017) Differential regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and its implication in drug discovery. *Current Drug Metabolism*, vol. 18, no 12, pp. 1095–1105. doi: 10.2174/1389200218666170531112038.
53. Simpson A.E. (1997) The cytochrome P450-4 (CYP4) family. *General Pharmacology*, vol. 28, pp. 351–59.
54. Zanger U.M., Schwab M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 138, no 1, pp. 103–141.
55. Downie D., McFadyen M.C., Rooney P.H., Cruickshank M.E., Parkin D.E., Miller I.D., Telfer C., Melvin W.T., Murray G.I. (2005) Profiling cytochrome P450 expression in ovarian cancer: identification of prognostic markers. *Clinical Cancer Research*, vol. 11, no 20, pp. 7369–75.
56. Godoy W., Albano R.M., Moraes E.G., Pinho P.R., Nunes R.A., Saito E.H., Higa C., Filho I.M., Krueel C.D., Schirmer C.C., Gurski R., Lang M.A., Pinto L.F. (2002) CYP2A6/2A7 and CYP2E1 expression in human oesophageal mucosa: regional and inter-individual variation in expression and relevance to nitrosamine metabolism. *Carcinogenesis*, vol. 23, no 4, pp. 611–616.
57. Malik K., Brown K.W. (2000) Epigenetic gene deregulation in cancer. *British Journal of Cancer*, vol. 83, no 12, pp. 1583–8.
58. Hunter K.W., Crawford N.P. (2006) Germ line polymorphism in metastatic progression. *Cancer Research*, vol. 66, no 3, pp. 1251–4.
59. Kolchanov N.A. (2013) Gennyye seti [Gene networks]. *Molecular biology*, vol. 34, no 4, pp. 533–44.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: t.rudenkova@mail.ru, s.kostiuk@mail.ru, det.hematology@mail.ru, alla061167@yandex.by