

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БЕРЕЗИНА О.В., ПОСПЕЛОВА Т.И., ХАЛЬЗОВ К.В. – 2019
УДК: 616-006.444-07-08

DOI: 10.34673/ismu.2020.98.45.006

АССОЦИАЦИЯ «НУЛЕВЫХ» ГЕНОТИПОВ *GSTM1* И *GSTT1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Березина О.В.^{1,2}, Поспелова Т.И.^{1,2}, Хальзов К.В.³

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; ²Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия; ³Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия)

Резюме.

Введение. «Нулевые» генотипы глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0) приводят к снижению экспрессии генов и значительному уменьшению ферментативной активности, и могут опосредовать предрасположенность к неходжкинским злокачественным лимфомам (НХЗЛ).

Цель исследования: определить роль «нулевых» генотипов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в формировании риска развития диффузной В-крупноклеточной, диффузной В-мелкоклеточной (фенотип В-ХЛЛ) лимфом и фолликулярной лимфомы (grade 1 и 2).

Материалы и методы. Обследованы 88 пациентов (42 мужчины и 46 женщин; средний возраст 52,6±12,5 года) с диагнозом НХЗЛ, из них у 56 (63,6%) больных была верифицирована агрессивная НХЗЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунобластный вариант, у 32 пациентов – индолентные НХЗЛ: диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) – 17 (19,3%), и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 – 15 (17,1%) больных. Контрольная группа состояла из 177 жителей г. Новосибирска, средний возраст – 31,0±12,02 года. Выявление делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления.

Результаты. В настоящем исследовании была изучена связь с риском развития отдельных вариантов НХЗЛ: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диффузной В-мелкоклеточной (В-ХЛЛ) лимфомы и фолликулярной лимфомы grade 1 и grade 2. Обнаружена ассоциация делеции в гене *GSTM1* с повышением риска развития фолликулярной лимфомы (OR = 3,06, С.И. [1.01-9,32], p < 0,039).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что гены метаболизма ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* могут играть роль в патогенезе определенных вариантов НХЗЛ.

Ключевые слова: лимфома; ДВККЛ; В-ХЛЛ; фолликулярная лимфома; *GSTM1*; *GSTT1*; гены метаболизма ксенобиотиков; полиморфизм.

ASSOCIATION OF *GSTM1* AND *GSTT1* NULL GENOTYPES WITH RISK OF NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA

Berezina O.V.^{1,2}, Pospelova T.I.^{1,2}, Halzov K.V.^{1,3}

(¹Novosibirsk State Medical University, ²Municipal Clinical Hospital №2, Novosibirsk, ³Ministry of health of Novosibirsk region)

Summary.

The null genotypes of glutathione S-transferases M1 and T1 (*GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0) lead to a decrease in gene expression and a significant decrease in enzymatic activity, and can mediate a susceptibility to non-Hodgkin malignant lymphomas (NHL).

Aim: to determine the role of the “null” genotypes of glutathione-S-transferases M1 and T1 in creating a risk of developing diffuse B-large cell, diffuse B-small cell (B-CLL phenotype) lymphomas and follicular lymphoma (grade 1 and 2).

Methods. 88 patients (42 men and 46 women; average age 52,6±12,5 years) with a diagnosis of NHL were examined, of which 56 people (63,6%) were verified aggressive NHL – diffuse B-large cell lymphoma, immunoblastic variant, in 32 patients, indolent NHL: diffuse B-small cell lymphoma (B-CLL phenotype) – 17 (19,3%) patients, and follicular lymphoma grade 1 and grade 2 – 15 (17,1%) patients. The control group consisted of 177 residents of Novosibirsk, the average age was 31,0±12,02 years. The deletions in the *GSTM1* and *GSTT1* genes were detected by the method of real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) with intercalating fluorescent dye SYBR GreenI and analysis of melting curves.

Results. In the present study we investigated the connection with risks of development of individual variants of NHL: diffuse B-large cell lymphoma, diffuse B-small cell (B-CLL) lymphoma and follicular lymphoma grade 1 and grade 2. It was revealed the association of *GSTM1* 0/0 with an increased risk of follicular lymphoma (OR = 3.06, C.I. [1.01–9.32], p < 0.039).

Conclusion. This data indicate that the xenobiotic metabolizing gene *GSTM1* and *GSTT1* may play a role in the pathogenesis of certain variants of NHL.

Key words: lymphoma; DBCCCL; B-CLL; follicular lymphoma; *GSTM1*; *GSTT1*; xenobiotic metabolizing gene; polymorphism.

Опухолевые заболевания системы крови (гемобластозы), такие как острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, являются ведущими причинами заболеваемости и смертности от онкологической патологии во всем мире [3;13;18]. Несмотря на большой прогресс в ранней диагностике и фармакологическом

лечении за последние несколько десятилетий, число новых случаев гематологических неоплазий и связанных с ними смертей продолжает увеличиваться, что является одной из основных угроз для общественного здравоохранения [10]. На сегодняшний день точная причина гемобластозов неясна, хотя химические, радиационные

воздействия и вирусные инфекции были идентифицированы как потенциальные патогенные факторы для возникновения опухолевых заболеваний крови [11;16]. Тот факт, что существуют большие межиндивидуальные различия восприимчивости к возникновению опухолей у тех, кто подвергался воздействию вышеупомянутых канцерогенных факторов, позволяет предположить, что имеет большое значение генетическая предрасположенность.

Ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, играют важную роль в биотрансформации потенциальных канцерогенов. Глутатион-S-трансферазы (GST) являются ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков – фазы нейтрализации и осуществляют инактивацию экзогенных и эндогенных соединений, тем самым защищая клетки от окислительного стресса и связанного с ним повреждения ДНК [19].

В настоящее время идентифицированы несколько классов глутатион-S-трансфераз, из которых классы μ (мю) (GSTM) и θ (тета) (GSTT) являются наиболее широко изученными [24]. Глутатион-S-трансферазы состоят из ряда изоэнзимов с широкой субстратной специфичностью, и, следовательно, уровень экспрессии отдельных GST является решающим фактором в определении чувствительности клеток к широкому спектру токсичных химических веществ. Кроме этого, полиморфизм генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы, определяет межиндивидуальные различия в ответах не только на ксенобиотики, но также и на химиотерапевтические препараты у онкологических пациентов [17].

Исследования показали, что «нулевые» аллели полиморфных локусов *GSTM1* (*GSTM1 0/0*) и *GSTT1* (*GSTT1 0/0*), возникшие в результате делеции, приводят к снижению экспрессии генов и значительному уменьшению ферментативной активности [14;20]. Следовательно, биологически обосновано, что эти полиморфизмы могут служить генетическими маркерами злокачественных новообразований. Ассоциации между полиморфизмами GST и различными вариантами гемобластозов интенсивно изучаются. Было выполнено несколько мета-анализов, объединяющих данные по влиянию «нулевых» аллелей *GSTM1* и *GSTT1* на предрасположенность к развитию гематологических неоплазий, которые включали в себя выборку российских пациентов, но это были пациенты с острыми лейкозами [9;15;22]. Исследования, посвященные изучению роли глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в возникновении неходжкинских злокачественных лимфом, в российской популяции не представлены.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) (ДВМКЛ) и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 (ФЛ) являются одними из наиболее распространенных вариантов НХЗЛ. Субстратом ДВККЛ являются низкодифференцированные клетки, что обуславливает агрессивное течение заболевания, субстратом ДВМКЛ и ФЛ – зрелые и созревающие клетки, в связи с чем данные лимфомы имеют индолентное течение. Различные молекулярные события на этапе образования и прогрессии опухоли приводят к нарушению дифференцировки, пролиферации, апоптоза в клетках и формированию определенного опухолевого клона. При этом полиморфные локусы GST также могут играть роль на этапе селекции опухолевых клеток, и их вклад в лимфогенез может быть разным при отдельных вариантах НХЗЛ, поэтому важно исследовать полиморфизмы в однородных подгруппах.

В связи с вышесказанным была поставлена цель исследования: определить роль «нулевых» генотипов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в формировании риска развития диффузной В-крупноклеточной, диффузной В-мелкоклеточной (фенотип В-ХЛЛ) лимфом и фолликулярной лимфомы (grade 1 и 2).

Материалы и методы

Выборки. Группу обследованных составили 88 пациентов (42 мужчины и 46 женщин; средний возраст $52,6 \pm 12,5$ года) гематологического отделения Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска (заведующая гематологическим отделением – к.м.н. И.Н. Нечунаева) с диагнозом неходжкинской злокачественной лимфомы. Из них у 56 (63,6%) больных была верифицирована агрессивная НХЗЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунобластный вариант, у 32 пациентов – индолентные НХЗЛ: диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) – 17 (19,3%) больных и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 – 15 (17,1%). Диагностика и лечение НХЗЛ проводилось согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [5]. Верификация варианта НХЗЛ осуществлялась согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ 2016 года [21].

Контрольная группа состояла из 177 жителей г. Новосибирска, средний возраст – $31,0 \pm 12,02$ года.

Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (зав. лабораторией к.м.н. М.Л. Филипенко).

ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Выявление делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с интенсирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления. Праймеры для ПЦР были выбраны внутри области делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* таким образом, чтобы обеспечивалось отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР при анализе образцов ДНК с *GSTM1 0/0* или *GSTT1 0/0* соответственно. Для того чтобы отличить наличие гомозиготной делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* от отсутствия ДНК матрицы или ингибирования реакции ПЦР, в амплификационную смесь вводили праймеры для амплификации короткого легкоплавкого А/Т-богатого фрагмента ДНК (LTM – low temperature melting). Последовательности праймеров и условия проведения реакций изложены в [4].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA, версия 6.0. Частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфных локусов в выборке больных НХЗЛ сравнивали с таковыми в контрольной группе. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 . В случае, если абсолютные частоты более 20% признаков в группе не превышали 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга проверяли с помощью критерия χ^2 (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m).

Результаты и обсуждение

«Нулевые» аллели *GSTM1* и *GSTT1* достаточно широко распространены в человеческих популяциях. Число людей, гомозиготных по этим аллелям – генотипы *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0* – составляет среди европейцев 40-60% и 15-30%, негроидов – 27-35% и 22-29%, монголоидов – 32-53% и 38-58% соответственно [4]. Высокая представленность мутантного аллеля в попу-

ляции позволяет проводить исследования и на небольших выборках.

В настоящем исследовании были определены частоты встречаемости генотипов и их сочетаний *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами и у лиц контрольной группы. В выборке относительно здоровых жителей г. Новосибирска частота *GSTM1 0/0* составила 39,5%, *GSTT1 0/0* – 27%, распределение частот встречаемости генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга.

Частоты «нулевого» генотипа *GSTT1* и двойного «нулевого» генотипа (*GSTM1 0/0/GSTT1 0/0*) статистически значимо не отличались между группой контроля и пациентами с диффузной В-крупноклеточной, диффузной В-мелкоклеточной и фолликулярной лимфомами (табл. 1), что свидетельствует об отсутствии ассоциации между данными полиморфными локусами с риском развития указанных вариантов НХЗЛ.

Носительство *GSTM1 0/0* не влияет на риск развития агрессивной ДВККЛ, но ассоциировано с предрасположенностью к возникновению медленно прогрессирующих вариантов заболевания, а именно фолликулярных лимфом grade 1 и grade 2. У пациентов с фолликулярными лимфомами частота *GSTM1 0/0* составила 10/15 (67%), что почти в 2 раза чаще, чем в группах больных ДВККЛ и контроле (табл. 1). «Нулевой» генотип *GSTM1* увеличивает риск развития фолликулярной

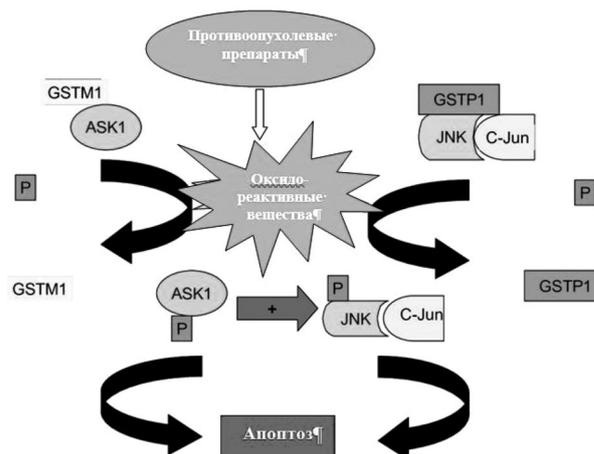


Рис. 1. (адаптировано из [12]) Действие *GSTM1* и *GSTP1* на пути апоптоза: ASK1, JNK – сигнальные киназы, P – атом фосфора, *GSTM1* и *GSTP1* – глутатион-S-трансферазы M1 и P1.

комплекс диссоциирует, высвобождая ферменты для ASK1-фосфорилирования и сигнализируя об апоптозе (рис. 1). У носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* вследствие низкой активности фермента нарушается процесс конъюгации с глутатионом и образование комплекса с ASK1-киназой, что необходимо для ингибирования этого пути апоптоза [12].

Таблица 1

Частота генотипов генов метаболизма ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* в группе пациентов с НХЗЛ и контрольной группе.

Ассоциация исследуемых полиморфизмов с риском развития НХЗЛ

	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1 0/0</i>	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1 0/0</i>	<i>GSTM1 0/0/GSTT1 0/0</i>
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (56)	38 (68)	18 (32)	38 (68)	18 (32)	8 (14)
OR	1.38	0.72	1.38	0.72	1.17
CI	0.73-2.56	0.39-1.38	0.73-2.56	0.39-1.38	0.52-2.84
p	0.40	0.40	0.40	0.40	0.89
Диффузная В-мелкоклеточная лимфома (ДВМКЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1 0/0</i>	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1 0/0</i>	<i>GSTM1 0/0/GSTT1 0/0</i>
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (17)	8 (47)	9 (53)	14 (82)	3 (18)	-
OR	0.58	1.72	3,05	0.33	-
CI	0.22-1.55	0.63-4.51	0.81-9.07	0.11-1.23	-
p	0.42	0.42	0.13	0.13	-
Фолликулярная лимфома (ФЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1 0/0</i>	<i>GSTT1 0/0</i>	<i>GSTM1 0/0/GSTT1 0/0</i>		
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (15)	5 (33)	10 (67)	11 (73)	4 (27)	4 (27)
OR	3.06	0.33	1.80	0.56	256
CI	1.01-9.32	0.11-1.0	0.54-5.19	0.19-1.85	0.83-8.77
p	0.039	0.039	0.48	0.48	0.25

Примечание: *n – абсолютное число пациентов.

лимфомы grade 1 и grade 2 в 3 раза (OR = 3,06, С.І. [1.01-9,32], p<0,039), тогда как нормальный генотип *GSTM1* обладает протективным эффектом. В то же время ассоциации с риском развития другого варианта индолентных НХЗЛ – диффузной В-мелкоклеточной лимфомой (фенотип В-ХЛЛ) – не обнаружено. Выявленные различия демонстрируют молекулярную гетерогенность НХЗЛ, связанную не только с соматическими мутациями в опухолевых клетках, но и с врожденными полиморфизмами генов.

Делеция в гене *GSTM1* приводит к значительному снижению активности фермента *GSTM1*, который участвует в метаболизме большого количества ксенобиотиков. Ферменты, кодируемые геном *GSTM1*, катализируют конъюгацию электрофильных соединений и свободных радикалов с глутатионом и ингибируют апоптоз посредством ASK1-киназы. Такое ингибирование происходит, когда ферментные комплексы *GSTM1/ASK1* связаны между собой. В присутствии высоких концентраций оксидреактивных веществ этот

Длительная персистенция активных метаболитов с мутагенными и канцерогенными свойствами увеличивает число мутаций, вызывающих такие изменения ДНК, которые в дальнейшем поддаются репарации, что может приводить к озлокачествлению клетки [8;23]. В том числе, может возрастать частота мутаций в гене апоптоза p53 у носителей *GSTM1 0/0*, что было показано для ряда неоплазий [6; 7]. Нарушение функции p53 в результате точечных мутаций, делеций, образования комплекса с другим клеточным регулятором или изменение внутриклеточной локализации приводит к утрате супрессивных свойств и стимулирует опухолевый процесс. Фолликулярные лимфомы grade 1 и grade 2 относятся к зрелоклеточным НХЗЛ, характеризующимся индолентным течением. Для данной группы лимфом нарушения процессов апоптоза являются ключевыми в патогенезе [1]. Частота мутаций в гене p53 у пациентов с лимфомами меньше по сравнению с солидными неоплазиями, но в то же время при фолликулярных лимфомах – несколько больше по сравнению с другими вариантами НХЗЛ, в частности ДВККЛ, и возрастает до 16% [2]. Вышесказанное может объяснять большую частоту «нулевого» генотипа *GSTM1* именно у пациентов с фолликулярной лимфомой.

В мета-анализе Bin Q. et al., 2012, который включал в себя пациентов с НХЗЛ, в объединенной выборке не было отмечено ассоциации «нулевого» генотипа *GSTM1* с риском развития лимфом, а *GSTT1 0/0* повышает риск развития НХЗЛ [9]. В мета-анализе Li M. et al., 2018 для обоих полиморфных локусов не обнаружено значимой ассоциации с риском развития неходжкинских злокачественных лимфом [15]. Основным недостатком приведенных работ является то, что расчет риска осуществлялся в общей группе НХЗЛ, в то время как неходжкинские злокачественные лимфомы – это гетерогенная группа по морфологическим, молекулярным и генетическим характеристикам. Также наблюдался

большой разброс значений отношения шансов и 95% доверительного интервала между исследованиями, включенными в мета-анализ. Вероятно, такие различия в результатах связаны с влиянием этнических особенностей выборок.

Заключение

Проведенное исследование выявило ассоциацию «нулевого» генотипа *GSTM1* с увеличением риска развития зрелоклеточных фолликулярных лимфом. Влияния полиморфного локуса *GSTT1* на возникновение диффузной В-крупноклеточной, диффузной-В-мелкоклеточной и фолликулярных лимфом не обнаружено. Полиморфный локус *GSTM1* может рассматриваться как потенциальный маркер риска развития НХЗЛ, но необходимо продолжение исследования с дальнейшим увеличением количества выборки паци-

ентов с фолликулярной лимфомой и проведение мета-анализа данных для отдельных вариантов неходжкинских злокачественных лимфом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М., 2007. 1120 с.
2. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № 3. С.138-143.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
4. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15. №3. С.448-461.
5. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Издательство ООО «Буки-Веди», 2016. 324 с.
6. Agodi A., Barchitta M., Cipresso R., Marzagalli R., et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20. №1. P.141-146.
7. Avti P.K., Vaiphei K., Pathak C.M., Khanduja K.L. Involvement of various molecular events in cellular injury induced by smokeless tobacco // Chem. Res. Toxicol. 2010. Vol. 2. №7. P.1163-1174.
8. Bellido M., Capello D., Altés A., et al. Bcl-6 p53 mutations in lymphomas carrying the bcl-2 rearrangement // Haematologica. 2002. Vol. 87. №9. P.908-917.
9. Bin Q., Luo J. Role of polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review // Leuk Lymphoma. 2013. Vol. 54. №1. P.14-20.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68. №6. P.394-424.
11. Chiu B.C., Hou N. Epidemiology and etiology of Non-Podgkin lymphoma // Cancer Treat Res. 2015. Vol. 165. P.394-424.
12. De Oliveria A.L., et al. Chemotherapy and mechanisms of resistance in Breast Cancer // Neoadjuvant Chemotherapy – Current Applications in Clinical Practice. 2012. URL: <https://www.researchgate.net/publication/221923640>
13. Ferlay J., Colombet M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur J Cancer. 2018. Vol. 103. P.356-387.
14. Hollman A., Tchounwou P., Huang H.C. The association between gene-environment interactions and diseases involving the human GST superfamily with SNP variants // Int J Environ Res Public Health. 2016. Vol. 13. №4. P.379.
15. Li M., Zheng M., Chen H., Yu H. Effects of GST variants on the risk odds of hematological malignancy: A meta-analysis // J Cell Biochem. 2018. P.1-11.
16. Mannetje A., De Roos A.J., Boffetta P., et al. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium // Environ Health Perspect. 2016. Vol. 124. №4. P.396-405.
17. Megias-Vericat J.E., Martinez-Cuadron D., Herrero M.J., et al. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia // Curr Drug Metab. 2018. Vol. 19. №1. P.55-74.
18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // CA Cancer J Clin. 2019. Vol. 69. №1. P.7-34.
19. Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S-transferases in cancer cell proliferation and cell death // Cancer Chem other Pharmacol. 2015. Vol. 75. P.1-15.
20. Strange R.C., Spiteri M.A., Ramachandran S., et al. Glutathione-S-transferase family of enzymes // Mutat Res. 2001. Vol. 482. №1-2. P.21-26.
21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101477951>
22. Wang J., Wu D., Sun A. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to leukemia: A meta-analysis // Exp Mol Pathol. 2019. Vol. 108. P.137-142.
23. Wani M.A., Zhu Q., El-Mahdy M., et al. Enhanced sensitivity to anti-benzo(a)pyrene-diol-epoxide DNA damage correlates with decreased global genomic repair attributable to abrogated p53 function in human cells // Cancer Res. 2000. Vol. 60. №8. P.2273-2280.
24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery // Trends Pharmacol Sci. 2012. Vol. 33. №12. P.656-668.

REFERENCES

1. Volkova M.A. Clinical Oncohematology. Moscow, 2007. 1120 p. (in Russian)
2. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. The results of a comprehensive analysis of the status of the TP53 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Hematology and Transfusiology. 2016. Vol. 61. №3. P.138-143. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen – a branch of the FSBI “NIIRTS” Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (in Russian)
4. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., et al. Polymorphism of xenobiotics biotransformation genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, probable risk markers of cancer, in populations of indigenous ethnic groups and Russians of Northern Siberia // Vavilov Journal of Genetics and Selection. 2011. Vol. 15. №3. P.448-461. (in Russian)
5. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Publishing house LLC “Buki-Vedi”, 2016. 324 p. (in Russian)
6. Agodi A., Barchitta M., Cipresso R., Marzagalli R., et al.

- Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010. Vol. 20. №1. P.141-146.
7. Avti P.K., Vaiphei K., Pathak C.M., Khanduja K.L. Involvement of various molecular events in cellular injury induced by smokeless tobacco // *Chem. Res. Toxicol.* 2010. Vol. 2. №7. P.1163-1174.
 8. Bellido M., Capello D., Altés A., et al. Bcl-6 p53 mutations in lymphomas carrying the bcl-2 rearrangement // *Haematologica*. 2002. Vol. 87. №9. P.908-917.
 9. Bin Q., Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review // *Leuk Lymphoma*. 2013. Vol. 54. №1. P.14-20.
 10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018. Vol. 68. №6. P.394-424.
 11. Chiu B.C., Hou N. Epidemiology and etiology of Non-Podgkin lymphoma // *Cancer Treat Res*. 2015. Vol. 165. P.394-424.
 12. De Oliveria A.L., et al. Chemotherapy and mechanisms of resistance in Breast Cancer // *Neoadjuvant Chemotherapy – Current Applications in Clinical Practice*. 2012. URL: <https://www.researchgate.net/publication/221923640>
 13. Ferlay J., Colombet M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // *Eur J Cancer*. 2018. Vol. 103. P.356-387.
 14. Hollman A., Tchounwou P., Huang H.C. The association between gene-environment interactions and diseases involving the human GST superfamily with SNP variants // *Int J Environ Res Public Health*. 2016. Vol. 13. №4. P.379.
 15. Li M., Zheng M., Chen H., Yu H. Effects of GST variants on the risk odds of hematological malignancy: A meta-analysis // *J Cell Biochem*. 2018. P.1-11.
 16. Mannetje A., De Roos A.J., Boffetta P., et al. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium // *Environ Health Perspect*. 2016. Vol. 124. №4. P.396-405.
 17. Megias-Vericat J.E., Martinez-Cuadron D., Herrero M.J., et al. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia // *Curr Drug Metab*. 2018. Vol. 19. №1. P.55-74.
 18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin*. 2019. Vol. 69. №1. P.7-34.
 19. Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S-transferases in cancer cell proliferation and cell death // *Cancer Chem other Pharmacol*. 2015. Vol. 75. P.1-15.
 20. Strange R.C., Spiteri M.A., Ramachandran S., et al. Glutathione-S-transferase family of enzymes // *Mutat Res*. 2001. Vol. 482. №1-2. P.21-26.
 21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101477951>
 22. Wang J., Wu D., Sun A. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to leukemia: A meta-analysis // *Exp Mol Pathol*. 2019. Vol. 108. P.137-142.
 23. Wani M.A., Zhu Q., El-Mahdy M., et al. Enhanced sensitivity to anti-benzo(a)pyrene-diol-epoxide DNA damage correlates with decreased global genomic repair attributable to abrogated p53 function in human cells // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. №8. P.2273-2280.
 24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery // *Trends Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 33. №12. P.656-668.

Информация об авторах:

Березина Ольга Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52; тел/факс (383) 279-94-06, SPIN-код: 8681-4310, e-mail: ovber23@gmail.com; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52; тел/факс (383) 222-22-86, SPIN-код: 1004-0283, e-mail: postatgem@mail.ru; Хальзов Константин Васильевич – к.м.н., министр здравоохранения Новосибирской области, 630007, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 18; тел/факс (383) 238-63-68, AuthorID: 464455, e-mail: zdrav@nso.ru

Information About the Authors:

Berezina Olga V. – MD, PhD (Medicine), assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 52; tel / fax (383) 279-94-06, SPIN-code: 8681-4310, e-mail: ovber23@gmail.com; Pospelova Tatyana I. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, vice-rector for scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 52; tel / fax (383) 222-22-86, SPIN code: 1004-0283, e-mail: postatgem@mail.ru; Halzov Konstantin V. – MD, PhD (Medicine), Minister of Health of the Novosibirsk Region, 630007, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 18; tel / fax (383) 238-63-68, AuthorID: 464455, e-mail: zdrav@nso.ru