

*Х.Я. Каримов, Ю.Ю. Ассесорова*

## **Роль полиморфных генов *GSTM* и *GSTT* в онкогенезе и возникновении гематологических новообразований**

НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент

В течение жизни человек подвергается воздействию различных ксенобиотиков, одним из биологических эффектов которых является генотоксическое действие, приводящее к возникновению онкогенных мутаций. Мутагенные и промутагенные вещества могут быть детоксицированы соответствующими ферментами биотрансформации ксенобиотиков, однако в случае изменения энзиматической активности последних «обезвреживание» мутагенов происходит замедленными темпами. В обзоре рассматриваются полиморфные гены ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков семейства *GSTs* и представлены данные современной литературы о роли *GSTM* и *GSTT* в онкогенезе и развитии гемобластозов. Поиск научной литературы осуществлялся по базам данных PubMed и Cyber Leninka.

**Ключевые слова:** обзор, биотрансформация ксенобиотиков, глутатион-S-трансфераза, генетические полиморфизмы, онкогенез, гемобластозы

### **Введение**

В основе злокачественной трансформации гемопоэтической клетки лежат структурно-функциональные изменения множества генов, среди которых главная роль, согласно общепринятой мутационной теории канцерогенеза, принадлежит генам-супрессорам опухолей и протоонкогенам [1, 2]. Драйверные онкогенные мутации инициируют бесконтрольную пролиферацию клетки, блокируют дифференцировку и апоптоз. Однако до того момента, когда возникает ключевая, инициирующая гемобластоз мутация, в геноме гемопоэтической клетки происходит ряд генетических событий, которые создают предпосылку для появления злокачественных клеток. К числу генетических изменений, определяющих повышенную чувствительность к канцерогенам и высокую вероятность онкологического перерождения клетки, относятся мутации генов биотрансформации ксенобиотиков.

### **Активность ферментов системы биотрансформации и ДНК-повреждающее воздействие ксенобиотиков**

Поступающие в организм извне ксенобиотики подвергаются метаболизму и выведению с участием трехфазовой системы биотрансформации, осуществляемой ферментативными и неферментативными реакциями. Первая фаза метаболизма, при которой происходит окисление, восстановление или гидролиз молекул ксенобиотиков, осуществляется с участием ферментов семейства цитохрома P450. В результате биотрансформации экзогенных веществ на данной стадии возможно образование как химически инертных метаболитов, так и реактивных электрофильных соединений, более токсичных и обладающих мутагенным и канцерогенным действием. Во время второй фазы метаболизма ксенобиотиков, реализуемой при посредничестве ферментов класса трансфераз, происходит конъюгирование и повышение гидрофильности этих соединений, что способствует их детоксикации и выведению из организма. Механизмы третьей фазы биотрансформации обеспечивают выведение гидрофильного конъюгированного ксенобиотика из клетки, а потом и из организма [3].

Мутагенные и промутагенные вещества могут быть детоксицированы и выведены из организма соответствующими ферментами метаболизма ксенобиотиков еще до реализации ими своего ДНК-повреждающего воздействия. Однако в случае возникновения изменений в генах, кодирующих те или иные ферменты, участвующие в биотрансформации экотоксикантов, «обезвреживание» мутагенов может происходить замедленными темпами вследствие утраты или снижения активности энзимов.

Вариации в активности ферментов детоксикации ксенобиотиков и индивидуальная чувствительность клеток организма к канцерогенному воздействию экзогенных химических соединений могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом [4]. Полиморфизмы генов, как правило, определяются в виде точечных мутаций с заменой одного нуклеотида на другой (однонуклео-

тидный полиморфизм или SNP, от англ. Single nucleotide polymorphism), а также делеций либо инсерций нуклеотидов или небольших фрагментов гена, tandemных повторов определенной нуклеотидной последовательности и т.д. Подобные структурные изменения генов обуславливают вариативность экспрессии или же изменение функциональной активности и, соответственно, биологических эффектов ферментов с разным метаболическим потенциалом. Встречаясь в человеческой популяции с различной частотой, аллельные варианты полиморфных генов могут обуславливать индивидуальную чувствительность клеток организма к ДНК-повреждающему воздействию ксенобиотиков и повышенный риск возникновения мутаций, приводящих к необратимой злокачественной трансформации гемопоэтических клеток, экспансии первичного опухолевого клона и развитию гемобластоза.

### Функциональная активность глутатион-S-трансфераз и онкогенез

Глутатион S-трансферазы (GSTs) представляют собой суперсемейство распространенных многофункциональных метаболических ферментов фазы II биотрансформации ксенобиотиков. Цитозольные и митохондриальные GSTs играют важную роль в детоксикации канцерогенов, осуществляя протекцию ДНК от их повреждающего воздействия. Биологическая активность ферментов данной группы заключается в неспецифичном катализе реакции конъюгации окисленного глутатиона с электрофильными центрами целого ряда субстратов. Кроме того, GSTs участвуют в детоксикации реактивных электрофильных метаболитов, образующихся в результате процессов окисления проканцерогенов митохондриальными ферментами цитохрома P450 [5]. В связи с этим было высказано предположение, что GSTs могут быть вовлечены в онкогенез [6].

В настоящее время известны восемь классов цитоплазматических GSTs с частично перекрывающейся субстратной активностью — альфа ( $\alpha$ ), мю ( $\mu$ ), пи ( $\pi$ ), тэта ( $\theta$ ), каппа ( $\kappa$ ), сигма ( $\sigma$ ), омега ( $\omega$ ) и зэта ( $\zeta$ ) [6, 7], которые кодируются различными генами. Нарушения функции ферментов GSTs сопровождаются изменением реактивности организма на неблагоприятные воздействия окружающей среды и уменьшением порога чувствительности клеток к канцерогенам. Показано, что генетический полиморфизм GSTs оказывает влияние на возможность активации/детоксикации канцерогенов, а следовательно, и на уровень повреждения ДНК, таким образом способствуя повышению риска развития злокачественных новообразований [7]. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том,

что наиболее значимым для онкогенеза является нарушение функции GSTs классов  $\mu$  (M1) и  $\theta$  (T1).

Гены, кодирующие M-класс ферментов GSTs, организованы в генный кластер, расположенный в области короткого плеча первой хромосомы (1p13.3), который включает в себя 5 сцепленных генов: 5'-*GSTM4-GSTM2-GSTM1-GSTM5-GSTM3*-3' [8]. Существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ, включая экологические канцерогены (например, бенз(а)пирен-диольные эпоксиды), играет ген *GSTM1*, кодирующий аминокислотную последовательность фермента глутатион S-трансферазы M-1 [9]. Ген *GSTM1* протяженностью 21244 оснований, состоящий из 8 экзонов и 7 интронов, является полиморфным и представлен четырьмя известными в настоящее время аллельными вариантами: функционально активными *GSTM1-A* и *GSTM1-B*, а также *GSTM1-1x2* и *GSTM-0* [10].

Многочисленными генетическими и биомедицинскими исследованиями было показано, что наиболее значимым с клинической точки зрения является полиморфный вариант *GSTM1-0*. Данный полиморфизм возник в результате делеции (потери участка хромосомы) при рекомбинационном событии — неравном кроссенговере между двумя высокомолекулярными областями, фланкирующими место расположения *GSTM1*, что привело к удалению сегмента длиной в 20 кб [8]. В результате экспрессии измененного (делетированного, нулевого) аллеля *GSTM1* образуются укороченные белковые продукты без выраженной ферментативной активности, что приводит к дисбалансу глутатион-опосредованной биотрансформации ксенобиотиков [5]. Делеционное изменение может затрагивать как один из аллелей гена, так и оба аллеля. Поскольку в экспрессии гена участвуют аллели, расположенные на обоих гомологичных хромосомах, то сочетание аллелей может образовывать следующие генотипические варианты полиморфизма: 1) два неизмененных аллеля — дикий гомозиготный генотип (+/+); 2) один неизмененный и один делеционный аллель — гетерозиготный генотип (+/0); 3) два делеционных аллеля — гомозиготный делеционный или нулевой генотип (0/0). У носителей гетерозиготного генотипа (*GSTM1-0/+*) происходит лишь частичная потеря активности *GSTM1* — отсутствие функциональной активности продукта экспрессии делеционного аллеля компенсируется за счет экспрессии полноценного второго. В случае носительства нулевого генотипа полиморфного гена фермента *GSTM1* (*GSTM1-0/0*) в организме имеет место полное отсутствие соответствующей активности энзима. Считается, что нулевой генотип *GSTM1* связан со снижением способности организма к

детоксикации отдельных ксенобиотиков и к контролю окислительного стресса [7].

По данным различных авторов распространенность делеционного полиморфизма *GSTM1* варьирует в разных этнических группах от 18% до 66% (медиана 50%) [10]. Частота, гомозиготного по нулевому аллелю генотипа варьирует в пределах 49-55% в европейской, 28-44% — в африканской [11], 42-60% — в кавказской популяции [12]. Для азиатов распространенность делеционного полиморфизма *GSTM1* по данным различных авторов составляет 38-54% [10, 12].

Еще одним важным ферментом детоксикации ксенобиотиков в семействе GSTs является глутатион-S-трансфераза класса Т (*GSTT*), катализирующая конъюгацию восстановленного глутатиона с различными электрофильными и гидрофобными соединениями. Особенностью биохимии ферментов данного класса является их низкая активность в отношении характерного для GSTs субстрата 1-хлоро-2,4-динитробензола и специфическая глутатион-зависимая конъюгация галогенопроизводных метана [13].

Гены *GSTT* кодируют аминокислотную последовательность фермента глутатион S-трансферазы тета-1 (*GSTT1*), тета-2 (*GSTT2*) и тета-2В (*GSTT2B*), которые картированы на хромосоме 22 в локусе 22q11.23. Гены расположены на расстоянии около 50 тысяч пар нуклеотидов друг от друга и включают по 5 экзонов каждый [13]. Генетический полиморфизм *GSTT1* обуславливает существование двух типов аллелей: функционально активного *GSTT1\*1* и делеционного (нулевого) *GSTT1\*0*, который связан со снижением активности фермента у гетерозиготных носителей (*GSTT1-0/+*) или с полным отсутствием белкового продукта гена у гомозигот (*GSTT1-0/0*) [14].

Распространенность нулевых аллелей *GSTT1* показывает значительные различия между этническими группами, так частота гомозиготного генотипа *GSTT1-0/0* среди европейцев составляет 15-30% [13], в кавказской популяции — 13-26%, у азиатов 35-52% [12]. Данные отдельных авторов показывают широкую вариабельность популяционной частоты полиморфных генотипов GSTs, тем не менее, несмотря на различия распространенности среди разных этнических групп, функционально неблагоприятные полиморфизмы могут модулировать риск развития злокачественных новообразований.

### **Значение полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* в развитии злокачественных новообразований**

Существует множество научных работ, в которых полиморфизмы генов *GSTs* рассматри-

ваются как факторы, модулирующие риск развития рака. Многочисленными исследованиями показана связь между отсутствием активности *GSTM1* и риском развития онкологических заболеваний легких [15, 16], мочевого пузыря [17, 18], простаты [19], аденокарциномы желудка и прямой кишки [20, 21], первичного рака печени [22, 23], злокачественных новообразований ротовой полости [24, 25], пищевода, поджелудочной железы, молочной железы, щитовидной железы, яичников, эндометрия, почек, глаукомы, меланомы [8]. Рядом работ было показано, что нулевой генотип *GSTT1* ассоциирован с такими злокачественными неоплазиями, как рак мочевого пузыря [26, 27], рак простаты [19, 28], колоректальный рак [20], гастроинтестинальный рак [29], рак молочной железы [30, 31], рак полости рта [32] и другими. При этом многие исследователи отмечают, что биологический эффект нулевого генотипа *GSTT1*, как правило, выявлялся при его сочетанном действии с неблагоприятными генотипами других полиморфных генов семейства GST. Вместе с тем, в других работах показано отсутствие связи нулевых генотипов *GSTs* с риском развития вышеназванных и других форм онкологической патологии [33-35], а также их протекторное действие [36]. Так в исследовании S. D'Mello et al. (2016) были получены результаты свидетельствующие о том, что нулевой генотип *GSTT1* обеспечивает защиту лиц с привычкой употребления табачных изделий и алкоголя от действия канцерогенов, результатом которого является развитие рака полости рта [36].

Обращает на себя внимание то, что результаты исследований, подтверждающие ассоциацию полиморфизмов *GSTs* с повышенным риском развития злокачественной неоплазии, в основном касаются населения Азии. Поскольку большое значение в формировании предрасположенности к заболеванию раком имеют как региональные условия среды и образ жизни, так и генетический фон популяции, возможно высокая частота нулевых генотипов *GSTs* в азиатских популяциях является одним из факторов, связанных с повышенным риском развития онкологической патологии. Однако регионально-генетическая детерминированность различия частоты заболеваемости раком не позволяет экстраполировать данные, полученные в одной этнической группе, на другую.

Таким образом, несмотря на большой интерес исследователей к данной проблематике, единого мнения относительно значимости полиморфизмов генов *GSTs* для онкогенеза не существует. Результаты анализов, проведенных в различных популяциях, не совпадают, а в ряде случаев противоречат друг другу. Во многом данный факт

обусловлен популяционной частотой встречаемости полиморфизмов *GSTs*, но возможно это также связано с тем, что, как правило, исследователями анализируется связь с риском развития онкопатологии лишь отдельных генов семейства *GST*. Сочетание различных генетических полиморфизмов, а также влияние факторов окружающей среды и образа жизни при таких исследованиях учитываются редко, а сами исследования методически неравнозначны.

### Значение полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* в развитии гемобластозов

Данные литературы показывают, что полиморфизмы генов *GSTs* могут быть вовлечены в патогенез гемобластозов и служить потенциальными генетическими биомаркерами повышенного риска онкогематологических заболеваний у определенных этнических групп [37]. В ряде исследований выявлена связь полиморфных *GSTM1* и *GSTT1* с возникновением и особенностями клинического течения острых лейкозов [38, 39], хронического лимфолейкоза [40, 41], хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) [42-45]. Однако результаты анализа возможной ассоциации полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* с онкогематологическими заболеваниями, проводимого различными исследовательскими группами, часто противоречивы и обладают плохой воспроизводимостью [46-48]. Так в независимых работах турецких, сирийских и иранских исследователей была показана значимая ассоциация полиморфного гена *GSTM1*, а также сочетания нулевых генотипов *GSTM1/GSTT1* с риском ХМЛ [43, 45, 49]. Предрасположенность к развитию ХМЛ, связанная с полиморфизмом как *GSTM1*, так и *GSTT1*, также была показана в исследованиях, проведенных в аргентинской [50], суданской [44] и индийской [51] популяциях. Статистическая значимость, прогнозирующая 2,7-кратное повышение риска развития ХМЛ у лиц с нулевым генотипом *GSTT1*, была обнаружена P. Vajrai et al. (2007) [42]. Исследование, проведенное нами среди этнических узбеков, показало, что при сочетании нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* риск ХМЛ повышается в 3,4 раза (OR=3,4). Исследования Y. Kassogue et al. (2015), проведенные в марокканской популяции, показали, что нулевой генотип *GSTT1* может быть фактором риска развития ХМЛ у мужчин, в то время как дикий генотип *GSTT1* может рассматриваться как протекторный в отношении развития данной формы гемобластоза [52]. В то же время, изучение корреляции между полиморфизмами генов, кодирующих глутатионтрансферазы классов M1 и T1, и риском развития Ph-негативных миело-

пролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) в кавказской этнической популяции, проведенное V.A. Ovsepyan et al. (2019), показало ассоциацию данных форм гемобластоза с гомозиготным делеционным генотипом *GSTT1*, но не выявило связи с полиморфизмом *GSTM1* [53].

В исследовании A. Farasani (2019), проведенном в саудовской популяции, не было выявлено никакой связи между полиморфизмами *GSTs* и развитием острого миелоидного лейкоза [48]. Аналогичные данные при оценке связи полиморфизмов *GSTM1* и *GSTT1* с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) были получены в Румынии [54]. Однако результаты научной работы A.S. Nasr et al. (2015) [55], а также мета-анализов, проведенных по опубликованным данным исследований «случай-контроль» P. Das et al. (2009) [56], H.R. He et al. (2014) [39] и другими, сообщили о значительном риске ОМЛ при наличии нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1*. В частности, H.R. He et al. показали, что нулевой генотип *GSTM1* ассоциирован с повышенным риском развития ОМЛ у жителей Восточной Азии (P=0,01; OR=1,22; 95% DI 1,05-1,42), а нулевой генотип *GSTT1* — у жителей Кавказа (P<0,0001; OR=1,48; 95% DI 1,29-1,69). При этом наличие нулевых генотипов обоих полиморфных генов (*GSTM1-0/0* и *GSTT1-0/0*) повышало риск развития ОМЛ как у кавказцев, так и у жителей Восточной Азии [39]. Рядом авторов показана статистически значимая ассоциация нулевого генотипа *GSTM1* с повышенным риском развития острого лимфобластного и острого миелоидного лейкоза у детей [46, 57, 58].

### Заключение

Таким образом, полиморфные гены глутатион-S-трансферазы классов M1 и T1 вносят значительный вклад в формирование онкологической патологии, что связано с наличием делеции, обуславливающей изменение синтеза белкового продукта, снижение энзиматической активности *GSTM1* и *GSTT1* и темпы детоксикации канцерогенных ксенобиотиков. Делеционные аллели *GSTM1* и *GSTT1* широко распространены в человеческой популяции, но их частота и соответственно, связанные с ними эффекты, сильно варьируют в зависимости от этнической принадлежности, поэтому известные данные о роли генетических полиморфизмов в модуляции риска развития рака в целом и гематологических новообразований в частности весьма противоречивы, что затрудняет экстраполяцию данных. Изучение ассоциации полиморфизмов генов ферментов биотрансформации

ксенобиотиков с гемобластомами с учетом популяционной частоты и средовых факторов может стать основой для разработки системы оценки индивидуальной предрасположенности к развитию лейкоза и способствовать формированию групп онкологического риска для ранней диагностики заболевания.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование было поддержано грантом № СССВФ-016 «Роль генов-супрессоров опухолевого роста, генов системы детоксикации ксенобиотиков и цитокинов в онкогенезе гемобластозов».

#### ЛИТЕРАТУРА

- Berger A.H., Knudson A.G., Pandolfi P.P. A continuum model for tumour suppression // *Nature*. — 2011. — Vol. 476 (7359). — P. 163-169.
- Wang L.H., Wu C.F., Rajasekaran N., Shin Y.K. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview // *Cell Physiol Biochem*. — 2018. — Vol. 51 (6). — P. 2647-2693.
- Чурносов М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2011. — Т. 15 (111)). — С. 223-228.
- Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека // *Гигиена и санитария*. — 2016. — Т. 95 (3). — С. 255-262. — doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262.
- 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.
- Gong M., Dong W., Shi Z. et al. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (11). — e50587. — doi: 10.1371/journal.pone.0050587.
- Klusek J., G uszek S., Klusek J. GST gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer development // *Contemp Oncol (Pozn)*. — 2014. — Vol. 18 (4). — P. 219-221. — doi: 10.5114/wo.2014.41388.
- Pljesa-Ercegovac M., Matic M. GSTM1 (Glutathione Transferase M1) // *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 7-13. — <https://doi.org/10.4267/2042/62504>.
- Lo H.W., Ali-Osman F. Genetic polymorphism and function of glutathione S-transferases in tumor drug resistance // *Curr Opin Pharmacol*. — 2007. — Vol. 7 (4). — P. 367-374. — doi: 10.1016/j.coph.2007.06.009.
- Wu W., Peden D., Diaz-Sanchez D. Role of GSTM1 in resistance to lung inflammation // *Free Radic Biol Med*. — 2012. — Vol. 53 (4). — P. 721-729. — doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.037.
- Piacentini S., Polimanti R., Porreca F. et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations // *Mol Biol Rep*. — 2011. — Vol. 38 (2). — P. 1225-1230. — doi: 10.1007/s11033-010-0221-0.
- Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K. et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. — 2001. — Vol. 10. — P. 1239-1248. — <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/10/12/1239.full.pdf>.
- Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации // *Вестник ИВМА*. — 2014. — Т. 19. — № 4. — С. 50-58.
- He F., Liu C., Zhang R. et al. Association between the Glutathione-S-transferase T1 null genotype and esophageal cancer susceptibility: a meta-analysis involving 11,163 subjects // *Oncotarget*. — 2018. — Vol. 9 (19). — P. 15111-15121. — doi: 10.18632/oncotarget.24534.
- Adibhesami G., Shahsavari G.R., Amiri A. et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) Polymorphisms and Lung Cancer Risk among a Select Group of Iranian People // *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2018. — Vol. 19 (10). — P. 2921-2927. — doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2921.
- Yu P., Kusuma J.D., Suarez M.A.R., Shiao S.P.K. Correction: Lung cancer susceptibility from GSTM1 deletion and air pollution with smoking status: a meta-prediction of worldwide populations // *Oncotarget*. — 2018. — Vol. 9 (90). — P. 36251. — doi: 10.18632/oncotarget.26388.
- Chen D.K., Huang W.W., Li L.J. et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes and bladder cancer risk: A meta-analysis in a single ethnic group // *J Cancer Res Ther*. — 2018. — Vol. 14 (Supplement). — S993-S997. — doi: 10.4103/0973-1482.191067.
- Albarakati N., Khayyat D., Dallol A. et al. The prognostic impact of GSTM1/GSTP1 genetic variants in bladder Cancer // *BMC Cancer*. — 2019. — Vol. 19 (1). — P. 991. — doi: 10.1186/s12885-019-6244-6.
- Safarinejad M.R., Shafiei N., Safarinejad S.H. Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and prostate cancer: a case-control study in Tehran, Iran // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. — 2011. — Vol. 14 (2). — P. 105-113. — doi: 10.1038/pcan.2010.54.
- Economopoulos K.P., Sergeantanis T.N. GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis // *Eur J Cancer*. — 2010. — Vol. 46 (9). — P. 1617-1631. — doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.009.
- Darazy M., Balbaa M., Mugharbil A. et al. CYP1A1, CYP2E1, and GSTM1 gene polymorphisms and susceptibility to colorectal and gastric cancer among Lebanese // *Genet Test Mol Biomarkers*. — 2011. — Vol. 15 (6). — P. 423-429. — doi: 10.1089/gtmb.2010.0206.
- Wang B., Huang G., Wang D. et al. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis // *J Hepatol*. — 2010. — Vol. 53 (3). — P. 508-518. — doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.026.
- Liu K., Zhang L., Lin X. et al. Association of GST genetic polymorphisms with the susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC) in Chinese population evaluated by an updated systematic meta-analysis // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (2). — e57043. — doi: 10.1371/journal.pone.0057043.

24. Zhang Z.J., Hao K., Shi R. et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and glutathione S-transferase T1 (GSTT1) null polymorphisms, smoking, and their interaction in oral cancer: a HuGE review and meta-analysis // *Am J Epidemiol.* — 2011. — Vol. 173 (8). — P. 847-857. — doi: 10.1093/aje/kwq480.
25. Li J.Y., Huang L.N., Xue H.L. et al. Glutathione S-transferase mu-1, glutathione S-transferase theta-1 null genotypes, and oral cancer risk: A meta-analysis in the Chinese population // *J Cancer Res Ther.* — 2018. — Vol. 14 (Supplement). — S1052-S1056. — doi: 10.4103/0973-1482.199786.
26. Salinas-Sánchez A.S., Sánchez-Sánchez F., Donate-Moreno M.J. et al. Polymorphic deletions of the GSTT1 and GSTM1 genes and susceptibility to bladder cancer // *BJU Int.* — 2011. — Vol. 107 (11). — P. 1825-1832. — doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09683.x.
27. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility // *Urol Oncol.* — 2013. Vol. 31 (7). — P. 1193-203. — doi: 10.1016/j.urolonc.2011.11.027.
28. Liu D., Liu Y., Ran L. et al. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and prostate cancer risk in Asians: a systematic review and meta-analysis // *Tumour Biol.* — 2013. — Vol. 34 (5). — P. 2539-2544. — doi: 10.1007/s13277-013-0778-z.
29. Martinez C., Mart n F., Fernandez J.M. et al. Glutathione S-transferases mu 1, theta 1, pi 1, alpha 1 and mu 3 genetic polymorphisms and the risk of colorectal and gastric cancers in humans // *Pharmacogenomics.* — 2006. — Vol. 7 (5). — P. 711-718. — doi: 10.2217/14622416.7.5.711.
30. Saxena A., Dhillon V.S., Raish M. et al. Detection and relevance of germline genetic polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTs) in breast cancer patients from northern Indian population // *Breast Cancer Res Treat.* — 2009. — Vol. 115 (3). — P. 537-543. — doi: 10.1007/s10549-008-0098-y.
31. Sergentanis T.N., Economopoulos K.P. GSTT1 and GSTP1 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* — 2010. — Vol. 121 (1). — P. 195-202. — doi: 10.1007/s10549-009-0520-0.
32. Saravani S., Miri-Moghaddam M., Bazi A., Miri-Moghaddam E. Association of Glutathione-S-Transferases M1 and T1 Deletional Variants with Development of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Study in the South-East of Iran // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2019. — Vol. 20 (6). — P. 1921-1926. — doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1921.
33. Ntais C., Polycarpou A., Ioannidis J.P. Association of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14 (1). — P. 176-181. — Available at: <https://cebp.aacrjournals.org/content/14/1/176.full-text.pdf>.
34. Garcia-Gonzalez M.A., Quintero E., Bujanda L. et al. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype // *Mutagenesis.* — 2012. — Vol. 27 (6). — P. 771-777. — doi: 10.1093/mutage/ges049.
35. Matic M., Pekmezovic T., Djukic T. et al. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study // *Urol Oncol.* — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1184-1192. — doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005.
36. D' Mello S., Bavle R.M., Paremala K. et al. The synergy of tobacco and alcohol and glutathione S-transferase  $\theta$  1 gene deletion and oral squamous cell carcinoma // *J Oral Maxillofac Pathol.* — 2016. — Vol. 20 (3). — P. 348-353. — doi: 10.4103/0973-029X.190898.
37. 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. — doi: 10.1016/j.yexmp.2019.01.004.
38. Chen H.C., Hu W.X., Liu Q.X. et al. Genetic polymorphisms of metabolic enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and leukemia susceptibility // *Eur J Cancer Prev.* — 2008. — Vol. 17 (3). — P. 251-258. — doi: 10.1097/CEJ.0b013e3282b72093.
39. He H.R., You H.S., Sun J.Y. et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to acute myeloid leukemia: meta-analyses // *Jpn J Clin Oncol.* — 2014. — Vol. 44 (11). — P. 1070-1081. — doi: 10.1093/jjco/hyu121.
40. Gra O.A., Glotov A.S., Nikitin E.A., et al. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients // *Am. J. Hematol.* — 2008. — Vol. 83 (4). — P. 279-287. — doi: 10.1002/ajh.21113.
41. Овсепян В.А., Росин В.А., Загоскина Т.П., Дьяконов Д.А. Полиморфизм генов CYP1A1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1 и некоторые клинико-лабораторные проявления хронического лимфолейкоза // *Гематол. и трансфузиол.* — 2013. — Т. 58. — № 2. — С. 22-28.
42. Bajpai P., Tripathi A.K., Agrawal D. Increased frequencies of glutathione-S-transferase (GSTM1 and GSTT1) null genotypes in Indian patients with chronic myeloid leukemia // *Leuk Res.* — 2007. — Vol. 31 (10). — P. 1359-1363. — doi: 10.1016/j.leukres.2007.02.003.
43. Özten N., Sunguroğlu A., Bosland M.C. Variations in glutathione-S-transferase genes influence risk of chronic myeloid leukemia // *Hematol Oncol.* — 2012. — Vol. 30 (3). — P. 150-155. — doi: 10.1002/hon.1018.
44. Muddathir A.R.M., Abdallah E.I., Khabour O.F. et al. Age- and gender-independent association of glutathione-S-transferase null polymorphisms with chronic myeloid leukemia // *Bosn J Basic Med Sci.* — 2019. — Vol. 19 (4). — P. 350-354. — doi: 10.17305/bjbm.2019.4176.
45. Rostami G., Assad D., Ghadyani F. et al. Influence of glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genetic polymorphisms and smoking on susceptibility risk of chronic myeloid leukemia and treatment response // *Mol Genet Genomic Med.* — 2019. — Vol. 7 (7). — e00717. — doi: 10.1002/mgg3.717.
46. Zhao T., Ma F., Yin F. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in childhood acute lymphoblastic leukemia risk: an updated meta-analysis // *Minerva Pediatr.* — 2018. — Vol. 70 (2). — P. 185-196. — doi: 10.23736/S0026-4946.17.04657-6.
47. Zehra A., Zehra S., Ismail M., Azhar A. Glutathione S-Transferase M1 and T1 Gene Deletions and Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in adults // *Pak J Med Sci.* — 2018. — Vol. 34 (3). — P. 666-670. — doi: 10.12669/pjms.343.14911.
48. Farasani A. Genetic variants of glutathione S-transferase and the risk of acute myeloid leukemia in a Saudi population // *Saudi J Biol Sci.* — 2019. — Vol. 26 (7). — P. 1525-1530. — doi: 10.1016/j.sjbs.2018.12.011.
49. Al-Achkar W., Azeiz G., Moassass F., Wafa A. Influence of CYP1A1, GST polymorphisms and susceptibility risk of

chronic myeloid leukemia in Syrian population // *Med Oncol.* — 2014. — Vol. 31 (5). — P. 889. — doi: 10.1007/s12032-014-0889-4.

50. Weich N., Ferri C., Moiraghi B. et al. GSTM1 and GSTP1, but not GSTT1 genetic polymorphisms are associated with chronic myeloid leukemia risk and treatment response // *Cancer Epidemiol.* — 2016. — Vol. 44. — P. 16-21. — doi: 10.1016/j.canep.2016.07.008.
51. Bhat G., Bhat A., Wani A. et al. Polymorphic variation in glutathione-S-transferase genes and risk of chronic myeloid leukaemia in the Kashmiri population // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (1). — P. 69-73. — doi: 10.7314/apjcp.2012.13.1.069.
52. Kassogue Y., Dehbi H., Quachouh M. et al. Association of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes with chronic myeloid leukemia // *Springerplus.* — 2015. — Vol. 4. — P. 210. — doi: 10.1186/s40064-015-0966-y.
53. Ovsepyan V.A., Tregubova E.V., Luchinin A.S., Minaeva N.V. Gene Polymorphism of Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms // *Bull Exp Biol Med.* — 2019. — Vol. 167 (6). — P. 767-770. — doi: 10.1007/s10517-019-04619-5.
54. Bănescu C., Iancu M., Trifa A.P. et al. From Six Gene Polymorphisms of the Antioxidant System, Only GPX Pro-198Leu and GSTP1 Ile105Val Modulate the Risk of Acute Myeloid Leukemia // *Oxid Med Cell Longev.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 2536705. — doi: 10.1155/2016/2536705.
55. Nasr A.S., Sami R.M., Ibrahim N.Y., Darwish D.O. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia // *Indian J Cancer.* — 2015. — Vol. 52 (4). — P. 490-495. — doi: 10.4103/0019-509X.178408.
56. Das P., Shaik A.P., Bammidi V.K. Meta-analysis study of glutathione-S-transferases (GSTM1, GSTP1, and GSTT1) gene polymorphisms and risk of acute myeloid leukemia // *Leuk Lymphoma.* — 2009. — Vol. 50 (8). — P. 1345-1351. — doi: 10.1080/10428190903003236.
57. Davies S.M., Robison L.L., Buckley J.D. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in children with myeloid leukemia: a Children's Cancer Group study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2000. — Vol. 9 (6). — P. 563-566. — Available at: <https://cebp.aacrjournals.org/content/9/6/563.full-text.pdf>.
58. Joseph T., Kusumakumary P., Chacko P. et al. Genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in Indian children // *Pediatr Blood Cancer.* — 2004. — Vol. 43 (5). — P. 560-567. — doi: 10.1002/pbc.20074.

Поступила в редакцию 25.02.2020 г.

*Kh.Y. Karimov, Y.Y. Assesorova*

### **Role of GSTM and GSTT polymorphic genes in oncogenesis and the onset of hematologic neoplasms**

Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, The Ministry of Health of The Republic of Uzbekistan, Tashkent

Throughout life, a person is exposed to various xenobiotics, one of the biological effects of which is the genotoxic effect, leading to the occurrence of oncogenic mutations. Mutagenic and promutagenic substances can be detoxified with the corresponding xenobiotic biotransformation enzymes, however, if the enzymatic activity of the latter changes, the neutralization of the mutagens occurs at a slower pace. The review discusses the polymorphic genes of enzymes of the second phase of the biotransformation of xenobiotics of the GSTS family and presents modern literature data on the role of GSTM and GSTT in oncogenesis and the development of hemoblastoses. The search of scientific literature was carried out using the PubMed and CyberLeninka databases.

**Key words:** review, biotransformation of xenobiotics, glutathione-S-transferase, genetic polymorphisms, tumorigenesis, the hematological malignancies