

УДК 616-006.441-08:575.174.015.3

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМ ДЕТОКСИКАЦИИ (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI), CYP 2E1(TagI), CYP 3A4) НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кузнецова Е.Ю.¹, Соколова-Попова Т.А.¹, Шульмин А.В.¹, Оседко А.В.¹, Хомиченко А.В.¹, Ольховик Т.И.², Михалев М.А.², Сырцева Е.Б.², Савяк Л.М.², Кузнецова-Подзолкова Е.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России», Красноярск, e-mail: office@kraschnil.ru;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

В работе сообщается о результатах наблюдения и течении лимфопролиферативных заболеваний в зависимости от полиморфных состояний генотипа пациента в системе структуры генов цитокинов детоксикации ксенобиотиков. Это позволяет прогнозировать развитие и течение различных форм лейкоемий. Функционально значимый полиморфизм генов биотрансформации может влиять как на развитие определенного заболевания, характер его клинического течения, так и на эффект от терапии. Задачами для исследования стали оценка тяжести течения заболевания пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями по шкалам Ann Arbor и по Binet, определение прогностической значимости полиморфизма генов детоксикации системы цитохромов в течении лимфопролиферативных заболеваний, оценка ассоциации между полиморфизмом генов и критериями эффективности терапии при анализе генов систем детоксикации. По итогам полученных результатов авторы сообщают о том, что в большинстве случаев выявлены пациенты с тяжелыми стадиями заболевания (III и IV стадии по Ann Arbor и B и C по европейской классификации Binet). Генотип AC гена CYP 1A2 ассоциирован с нормальным уровнем лейкоцитов, что говорит о более легком течении лимфопролиферативного заболевания по сравнению с носителями гомозиготного генотипа (CC и AA) этого гена. У носителей гомозиготных аллелей (AA) гена CYP 3A4 в 5 раз чаще наблюдалась стабилизация процесса в ответ на проводимую терапию по сравнению с носителями гетерозиготных аллелей (AG). У носителей генотипа CG гена CYP 2E1 (2) полная ремиссия наблюдалась в 2 раза чаще, чем у носителей генотипа CC.

Ключевые слова: полиморфизм генов, система детоксикации, цитокины, лимфопролиферативное заболевание

THE EFFECT OF POLYMORPHIC GENES OF DETOXIFICATION SYSTEMS (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI), CYP 2E1(TagI), CYP 3A4) ON THE THERAPEUTIC EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Kuznetsova E.Yu.¹, Sokolova-Popova T.A.¹, Shulmin A.V.¹ Osedko A.V.¹, Khomichenko A.V.¹, Olkhovyk T.I.², Mikhalev M.A.², Syrtseva E.B.², Savyak L.M.², Kuznetsova-Podzolokova E.P.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voyno-Yasensky, Krasnoyarsk, e-mail: office@kraschnil.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

The paper reports on the results of observation and course of lymphoproliferative diseases depending on polymorphic states of the patient's genotype in the system of cytokine gene structure of xenobiotics detoxification. This makes it possible to predict the development and course of various forms of leukemia. Functionally significant polymorphism of genes of biotransformation can affect both the development of a particular disease, the nature of its clinical course and the effect of therapy. The aim of the study was to assess the severity of the disease in patients with lymphoproliferative diseases on the Ann Arbor and Binet scales. Determination of prognostic significance of cytochrome detoxification system gene polymorphisms for lymphoproliferative disorders. Evaluation of the Association between gene polymorphism and therapy efficacy criteria in the analysis of detoxification system genes. According to the results of the obtained results, the authors report that the majority of patients had severe stages of the disease (stages III and IV according to Ann Arbor and B and C according to the European classification of Binet). The AC genotype of the CYP 1A2 gene is associated with normal leukocyte levels. This indicates a lighter course of lymphoproliferative disease compared with carriers of the homozygous genotype (SS and AA) of this gene. In

carriers of homozygous alleles (AA) CYP 3A4 gene 5 times more often observed stabilization of the process in response to therapy compared with carriers of heterozygous alleles (AG). In carriers of the CG genotype CYP 2E1 (2) complete remission was observed 2 times more often than in carriers of the CC genotype.

Keywords: gene polymorphism, detoxification system, cytokines, lymphoproliferative disease

В настоящее время лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) остаются наиболее актуальными в клинической онкогематологии. В последние годы характерной особенностью эпидемиологии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в западных странах и в России является неуклонный рост заболеваемости [1]. Гетерогенность лимфом по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу обоснованно привлекает внимание [2]. В странах Европы и Северной Америки это наиболее распространенный вид лейкоза. Ежегодная заболеваемость им составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30:100 000 в год [3]. Несмотря на длительную историю изучения, этиология ХЛЛ до конца неизвестна. В литературе в основном высказываются мнения о факторах, способствующих увеличению риска развития лимфоидных опухолей [4].

В 80–90% случаев развитие опухолевого процесса связано с воздействием химических агентов [4]. Поэтому в последнее время актуальными стали исследования по изучению возможного вклада в процесс онкогенеза индивидуальной специфики функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков, обусловленной наличием полиморфизма соответствующих генов [4, 5]. Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты метаболизма ксенобиотиков, рассматриваются как факторы риска, модифицирующие предрасположенность к раку.

Расшифровка механизмов участия изоформ ферментов биотрансформации в процессах активации и детоксикации широкого круга химических канцерогенов позволила сделать вывод о том, что функционально значимый полиморфизм генов биотрансформации может влиять как на развитие определенного заболевания, характер его клинического течения, так и на эффект от терапии.

Патогенетически обоснованным представляется поиск новых маркеров прогностической стратификации ХЛЛ среди генетических факторов.

Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков уже сейчас позволяет прогнозировать развитие и течение различных форм ХЛЛ [6].

В литературе встречается немало сведений о наличии связи полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков с возникновением и особенностями клинического течения онкогематологических заболеваний (например, с острыми миелобластными и лимфобластными

лейкозами, множественной миеломой, болезнью Ходжкина, хроническим миелолейкозом и неходжкинскими лимфомами) [7].

Кроме того, указанные гены, контролируя синтез ферментов, участвующих в метаболизме фармакологических препаратов, могут влиять на чувствительность к терапии у онкогематологических больных. При этом доказано, что различная способность метаболизировать лекарственные препараты обуславливает индивидуальный риск рецидивов и разный ответ на терапию у пациентов с коморбидными состояниями [7, 8].

Изучение особенностей терапевтической эффективности препаратов в зависимости от полиморфизма генов цитокинов при лечении лимфом даст начало патогенетическому подходу к их лечению. В частности, наличие ассоциации полиморфизма указанных генов с особенностями ответа на химиотерапевтические препараты позволит использовать его в качестве фактора прогноза эффективности лечения.

Несмотря на существенный прогресс в терапии, ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием. Целью лечения в настоящее время является увеличение доли общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при минимальном уровне токсичности. Это особенно важно у пожилых людей, имеющих сопутствующие заболевания [9].

С конца 1990-х гг. в клинической практике активно используется моноклональное антитело к антигену CD20 – ритуксимаб (R). У не леченных ранее пациентов общий ответ от терапии ритуксимабом в монорежиме составляет 51–86 % [9].

В настоящее время комбинированная терапия с флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR) и в редуцированных дозах (RFClite) является стандартом первой линии лечения ХЛЛ [10].

Таким образом, в настоящее время благодаря анализу полиморфизма систем детоксикации возможно прогнозировать риск развития различных заболеваний. Анализ полиморфизма цитокинов и систем детоксикации ксенобиотиков дает возможность предсказать ответ на химиотерапию у конкретного пациента и патогенетически подходить к выбору линий препаратов, что позволит повысить эффективность лечения ХЛЛ.

Цель исследования: изучение влияния полиморфизмов генов систем детоксикации цитохрома P450 (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI), CYP2E1(Tag I), CYP 3A4) на терапевтическую эффективность лечения больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Материал и методы исследования

Обследованы 64 больных (40 мужчин, 24 женщины) с ЛПЗ в возрасте от 27 до 76 лет (средний возраст составил 61 год). Всем больным диагностировано лимфопролиферативное заболевание впервые.

Хронический лимфолейкоз диагностирован у 29 пациентов (45%), лимфомы диагностированы у 35 человек (55%): В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов – у 19 пациентов (30%), лимфома из клеток зоны мантии – у 7 человек (11%), Т-клеточная лимфома составила 5% (3 человека), В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны и волосатоклеточным лейкозом страдали по 2 человека (6%), В-клеточной лимфоплазмочитарной лимфомой и хроническим В-пролимфоцитарным лейкозом – по 1 человеку.

Диагнозы конкретной нозологической формы верифицировали в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

Для статистической обработки в целях получения закономерности у всех больных оценивались параметры: гемоглобин, количество тромбоцитов, лейкоцитов, размеры периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, наличие спленомегалии, поражение экстранодальных органов. Полученные данные соответствуют общемировой статистике, согласно которой ХЛЛ и В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов составляют 35% всех онкогематологических заболеваний, встречающихся у представителей европеоидной расы всех возрастов.

Из 29 пациентов с диагнозом ХЛЛ стадия «С» по европейской классификации Vinet диагностирована у 16 человек, стадия «В» – у 13 человек. Лейкоцитоз более 9,0 тысяч наблюдался у 22 пациентов, гиперлейкоцитоз более 100,0 тысяч – у 5 больных, у 2 человек лейкоциты были в пределах 5,0–8,0 тыс.

При диагностике лимфом применялась классификация Ann Arbor: у всех пациентов с различными лимфомами (35 человек) была диагностирована либо III, либо IV стадия заболевания с поражением и без поражения селезенки и нелимфоидных органов [11]. Лейкемизации процесса у больных не наблюдалось.

На фоне лечения после курсового применения ПХТ, содержащего высокотехнологические препараты мабтера (ритуксимаб), флударабин, а также бендамустин, бортезомиб, этопозид, кладрибин (программы RFC, FC, CHOP-bleo, CHOP, RB, BDV, CC), полная ремиссия зарегистрирована у 23 больных (36%), частичная ремиссия – у 14 человек (22%), стабилизация опухолевого процесса констатирована у 9 пациентов (16%), прогрессия заболевания наблюдалась у 16 больных (23%), 2 человека (3%) умерли в результате прогрессии

тяжелой сопутствующей патологии. Оценку эффективности лечения проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛПЗ [11].

Определение полиморфизма генов детоксикации проводилось с помощью MALDI-TOF Mass Spectrometry autoflex. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionication time of Flight Mass Spectrometry.

В качестве клинического материала для молекулярно-генетического исследования использовалась венозная кровь (5 мл), взятая в стерильные пластиковые пробирки, с добавлением антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Для выделения геномной ДНК был применен фенол-хлороформный метод («АТГ-Биотех», Россия). Геномную ДНК пациентов использовали для амплификации фрагментов ДНК путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей реакцией мини-секвенирования при помощи набора для идентификации одноточечных нуклеотидных полиморфизмов (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия), после чего проводили идентификацию генотипов полиморфного маркера на времяпролетном масс-спектрометре (MALDI TOF MS).

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с применением прикладной программы «IBM SPSS Statistics 20, США». Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с вычислением ранговой корреляции Спирмена (r). Нулевую гипотезу отвергли при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$. Во всех случаях различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе частот аллелей гена CYP 2C19 фермента цитохрома P450 все пациенты в группе – носители гомозиготного варианта GG. Поскольку в мире нет данных контрольной группы здоровых людей, ассоциировать именно этот вариант гена CYP 2C19 фермента цитохрома P450 с развитием лимфопролиферативного заболевания невозможно.

При анализе частот аллелей гена фермента CYP 1A1 цитохрома P450 у 62 пациентов (97% случаев) выявлен гомозиготный вариант AA данного гена. Данный вариант преобладает и в популяции здоровых людей индоевропейской расы [12]. Статистических различий полиморфных генов CYP 1A1 цитохрома P450 получено не было. Было также замечено, что полиморфный вариант гена фермента, носящий аллель, приводит к повышению активности CYP1A1 и служит онкологическим маркером для развития ХМЛ [13]. Интересно пояснить: Цитохром 1A1 является одним из ферментов системы детоксикации организма от

ксенобиотиков, переводит полициклические ароматические углеводороды в канцерогенные продукты.

При анализе частот аллелей гена фермента CYP 1A2 цитохрома P450 гомозиготный вариант аллеля AA преобладал и встречался у 38 человек (60%), гетерозиготный вариант (AC) выделен у 21 человека (33%), гомозиготный вариант CC встретился у 5 пациентов, что составило 7% .

При сравнении вариантов аллелей генов CYP 1A2 (табл. 1) с количеством лейкоцитов в периферической крови больных была выявлена ассоциация гетерозиготных аллелей AC этого гена и нормального количества лейкоцитов в периферической крови в 78,3% случаев ($p < 0,0014$). Можно предположить, что у пациентов с гомозиготными вариантами аллелей AA и CC CYP 1A2 следует ожидать прогрессию лимфопролиферативного состояния (ЛПЗ). Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации гомозиготного варианта аллеля AA гена CYP1A2 с прогрессирующим увеличением лейкоцитов в периферической крови пациентов с ЛПЗ.

Таблица 1

Сравнение вариантов аллелей гена CYP 1A2 с количеством лейкоцитов в периферической крови больных ЛПЗ

| Лейкоциты крови ($n \times 10^9 / л$) | AA – гомозиготный аллель Абс. число больных (%) | AC – гетерозиготный аллель Абс. число больных (%) | CC – гомозиготный аллель Абс. число больных (%) | |
|--|---|---|---|-----------------------------------|
| 5,0–8,0 | 2 (11,20%) | 17 (78,30%) | 2 (10,50%) | $p < 0,0014$ |
| Более 9,0 | 13 (35,30%) | 18 (49,60%) | 3 (8,60%) | $p > 0,05$ |
| Более 100,0 | 7 (77,80%) | 2 (22,20%) | 0 | $p > 0,05$ |

Примечание: n – количество лейкоцитов крови; AA, AC, CC – аллели гена CYP 1A2; $p < 0,0014$ – статистически значимые различия по отношению к группе больных с аллельным вариантом AC гена CYP 1A2.

При сравнении других полиморфизмов генов детоксикации (CYP 1A1, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI), CYP2E1(Tag I), CYP 3A4) с количеством лейкоцитов периферической крови какой-либо закономерности выявлено не было.

При сравнении всех исследуемых генов детоксикации с другими параметрами (такими как гемоглобин, количество тромбоцитов, размеры периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, наличие спленомегалии, поражение экстранодальных органов) также не было выявлено какой-либо статистически значимой закономерности.

В структуре аллелей гена CYP 3A4 (табл. 2) фермента цитохрома P450 преобладали гетерозиготные носители (AG) – 38 человек (60%), остальные пациенты были носителями варианта AA (40%), вариант GG среди исследуемых пациентов не встречался. Статистически значимые результаты были получены при оценке ассоциации полиморфных генов цитохрома P450 и эффективности терапии ЛПЗ. В 5 раз чаще удавалось достичь стабилизации процесса на фоне терапии у пациентов с гомозиготными аллелями (AA) гена CYP 3A4 фермента цитохрома P450 ($p=0,026$). Ассоциации с другими ответами на терапию (частичная ремиссия, полная ремиссия, прогрессия заболевания) с полиморфизмом гена CYP3A4, а также генов CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI) получено не было.

Таблица 2

Оценка ассоциации полиморфизма гена CYP3A4 цитохрома P450 и эффективности терапии больных ЛПЗ

| Эффективность | AA – гомозиготный аллель Абс. число больных (%) | AG – гетерозиготный аллель Абс. число больных (%) | |
|---------------------|--|--|-------------------------------|
| Прогрессия | 6 (42,30%) | 10 (57,70%) | $p>0,05$ |
| Стабилизация | 7 (83,30%) | 2 (16,70%) | $p=0,026^*$ |
| Частичная ремиссия | 5 (21,40%) | 9 (80,50%) | $p>0,05$ |
| Полная ремиссия | 10 (42,30%) | 13 (57,70%) | $p>0,05$ |

Примечание: AA, AG – аллели гена CYP3A4 цитохрома P450; * – различия статистически достоверны ($p\leq 0,05$)

В структуре аллелей гена CYP 2E1 (Tag I) фермента цитохрома P450 преобладали гомозиготные носители (CC) – 43 человека (67%), 18 пациентов (28%) были носителями варианта CG, вариант GG наблюдался только у 3 больных (5%).

У носителей гетерозиготного набора аллеля (CG) гена CYP 2E1 (Tag I) (табл. 3) статистически значимо ($P = 0,044$), полных ремиссий на фоне терапии удавалось достичь в 2 раза чаще, чем у больных – носителей гомозиготного аллеля CC. Ассоциации с гомозиготным вариантом GG получено не было.

Таблица 3

Оценка ассоциации полиморфизма гена CYP2E1(Tag I) и эффективности терапии больных ЛПЗ

| Эффективность | CC-гомозиготный аллель Абс. число больных (%) | CG-гетерозиготный аллель Абс. число больных (%) | GG-гомозиготный аллель Абс. число больных (%) | |
|---------------|--|--|--|--|
| | | | | |

| | | | | |
|------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| Прогрессия | 10 (52,90%) | 4 (23,50%) | 2 (23,60%) | p>0,05 |
| Стабилизация | 4 (50,00%) | 3 (43,70%) | 2 (6,30%) | p>0,05 |
| Частичная ремиссия | 11 (85,70%) | 3 (7,10%) | 0 | p>0,05 |
| Полная ремиссия | 7 (33,30%) | 15 (62,50%) | 1 (4,20%) | p=0,044* |

Примечание: CC, CG, GG – аллели гена CYP2E1(Tag I); * – различия статистически достоверны (p≤0,05)

Статистически значимой ассоциации полиморфизмов генов CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI) и эффективности терапии больных ЛПЗ получено не было. Однако из-за ограниченного размера выборки наши результаты должны быть проверены в крупномасштабных исследованиях.

Заключение

Генотип гетерозиготного аллеля AC гена CYP 1A2 больных с ЛПЗ ассоциирован с нормальным уровнем лейкоцитов. Увеличение числа лейкоцитов и прогрессию ЛПЗ можно ожидать у носителей гомозиготного варианта аллелей AA и CC этого гена.

У носителей гомозиготных аллелей AA гена CYP 3A4 больных ЛПЗ в 5 раз чаще наблюдалась стабилизация процесса в ответ на проводимую терапию по сравнению с носителями гетерозиготных аллелей AG.

У носителей генотипа CG гена CYP 2E1 (Tag I) больных ЛПЗ полная ремиссия наблюдалась в 2 раза чаще, чем у носителей генотипа CC.

Таким образом, возможна ассоциация полиморфизмов генов CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2E1 (Tag I) с характером проявлений, течением ЛПЗ и эффективностью проводимой терапии. Полиморфизм данных генов можно рассматривать в качестве потенциального маркера клинической картины и эффективности терапии ЛПЗ.

Полиморфизм генов CYP 1A1, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PstI/RsaI) скорее всего не влияет на характер клинического течения и эффективность лечения ЛПЗ.

Список литературы

1. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А.

Хронический лимфолейкоз. Благовещенск : ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, 2015. 178 с.

2. Волкова Л.И., Турова Е.Л., Галунова А.Б., Цориев А.Э. Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. № 11(3). С. 47-52.

3. Никитин Е.А., Халлек М., Байков В.В., Бакиров Б.А., Бессмельцев С.С., Загоскина Т.П., Ковригина А.М., Константинова Т.С., Криволапов Ю.А., Луговская С.А., Мационис А.Э., Обухова Т.Н., Османов Е.А., Поспелова Т.И., Самойлова О.С., Стадник Е.А., Тупицын Н.Н., Шатохин Ю.В., Поддубная И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2013. Т. 6. №1. С. 99-109.

4. Montillo M., Hamblin T., Hallek M., Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica*. 2005. vol. 90. P. 391-9.

5. Gra O.A., Glotov A.S., Nikitin E.A. Glotov O.S., Kuznetsova V.E., Chudinov A.V., Sudarikov A.B., Nasedkina T.V. 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. P. 279-287.

6. Овсепян В.А., Росин В.А., Загоскина Т.П., Дьяконов Д.А. Полиморфизм генов CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1 и некоторые клинико-лабораторные проявления хронического лимфолейкоза // *Гематология и трансфузиология*. 2013. Т.58 № 2. С. 22-28.

7. Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия // *Медицинская генетика*. 2017. № 16(5). С. 4-9.

8. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Федоров Н.А., Коротеева В.А. Терапия хронического лимфолейкоза в реальной клинической практике // *Амурский медицинский журнал*. 2017. № 2 (18). С. 29 – 33.

9. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., Stilgenbauer S., Williams C.D., Hellmann A., Robak T., Furman R.R., Hillmen P., Trneny M., Dyer M.J., Padmanabhan S., Piotrowska M., Kozak T., Chan G., Davis R., Losic N., Wilms J., Russell C.A., Osterborg A. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2010. vol. 28. no. 10. P. 1749-1755.

10. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Flinn I.W., Burger J.A., Blum K.A., Grant B., Sharman J.P., Coleman M., Wierda W.G., Jones J.A., Zhao W., Heerema N.A., Johnson A.J., Sukbuntherng

J., Chang B.Y., Clow F., Hedrick E., Buggy J.J., James D.F., O'Brien S. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013. vol. 369(1). no. 1. P. 32-42.

11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под редакцией академика И.В. Поддубной, академика В.Г. Савченко. Москва, 2018. С. 25-27.

12. Ahangar N., Alizadeh B., Tousi A. Frequency Evaluation of T6235C (m1) and A4889G (m2) Polymorphisms of CYP1A1 Gene in a Healthy Population from the west of Mazandaran Province. *Iran. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016. vol. 30. no. 62(7). P. 90-96.

13. Taspinar M., Aydos S.E., Comez O., Elhan A.H., Karabulut H.G., Sunguroglu A. CYP1A1, GST gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukemia. *Swiss Med Wkly*. 2008. vol. 12. no.138(1-2). P.12-17. DOI: 2008/01/smw-12036.