

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в развитии токсических осложнений при проведении программной противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

### The Role of Polymorphic Variants of P450 Cytochrome Genes as well as Genes *GSTP1* and *MDR1* in Toxic Complications of Program Drug Chemotherapy for Classical Hodgkin Lymphoma

Я.Ю. Шебуняева<sup>1</sup>, О.Б. Горева<sup>2</sup>, М.С. Войтко<sup>1</sup>,  
А.Ю. Гришанова<sup>2</sup>, В.А. Вавилин<sup>2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>

YaYu Shebunyaeva<sup>1</sup>, OB Goreva<sup>2</sup>, MS Voitko<sup>1</sup>,  
AYu Grishanova<sup>2</sup>, VA Vavilin<sup>2</sup>, TI Pospelova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060

<sup>2</sup> Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, 2 Timakova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630060

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** К настоящему времени достигнуты значительные успехи в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Однако чрезвычайно актуальной остается проблема развития токсических осложнений программной противоопухолевой лекарственной терапии. Базовые цитостатические агенты, применяемые в лечении кЛХ, метаболизируются в печени при участии ферментов, синтез которых контролируется генами цитохромов P450 и геном *GSTP1*. В то же время экскреция активных метаболитов противоопухолевых препаратов осуществляется с помощью Р-гликопротеина, который кодируется геном *MDR1*. Полиморфизмы указанных генов могут стать причиной изменения процессов биотрансформации противоопухолевых средств и выведения их метаболитов. Кроме того, они могут привести к развитию органотоксических осложнений, к инвалидизации больных или даже летальному исходу.

**Background.** Although considerable progress has been achieved in the treatment of classical Hodgkin lymphoma (cHL), toxic complications of program drug chemotherapy remain an issue. Standard cytostatic agents used in cHL therapy are metabolized in liver by the enzymes with P450 cytochrome and *GSTP1* gene-controlled synthesis. At the same time, the excretion of active metabolites of antitumor drugs is mediated by *MDR1* coded P-glycoprotein. Polymorphisms of these genes may change the processes of antitumor drug biotransformation and their metabolite excretion. Additionally, they may result in organo-toxic complications, disablement of patients, and even death.

**Цель.** Оценить роль полиморфизмов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в развитии органной токсичности у больных кЛХ в динамике при проведении программной химиотерапии (ХТ).

**Aim.** To assess the role of polymorphisms in cytochrome genes P450 as well as genes *GSTP1* and *MDR1* in organ toxicity dynamics during program chemotherapy (CT) in cHL patients.

**Материалы и методы.** В исследование включено 122 пациента с кЛХ, которым была проведена программная противоопухолевая лекарственная терапия по протоколам первой линии (ABVD, BEACOPP). Больные были в возрасте 18–78 лет (медиана 35 лет); женщин было 67

**Materials & Methods.** The study enrolled 122 cHL patients treated with first-line regimens (ABVD, BEACOPP) of program drug chemotherapy. The patients were aged 18–78 years (median 35 years); there were 67 (54.9 %) women and 55 (45.1 %) men. In compliance with the NCCN CTC (2003) criteria of hepatotoxicity and practical recommendations for correcting cardiovascular toxicity of chemotherapy (2021), the signs of toxic liver and heart damage were assessed in all patients. PCR was used to analyze polymorphisms in cytochrome genes P450 as well as genes *GSTP1* and *MDR1*, their association with toxic complications of CT was analyzed.

\* Полиморфизм генов — структурное различие альтернативных вариантов гена. Возникновение альтернативных вариантов гена обусловлено мутациями.

\* Gene polymorphism is a structural difference between alternative variants of a gene. Alternative variants of genes result from mutations.

(54,9 %), мужчин — 55 (45,1 %). У всех пациентов в соответствии с критериями NCCN CTC (2003) по оценке гепатотоксичности и практическими рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии (2021) были определены признаки токсического повреждения печени и сердца. Методом ПЦР исследованы полиморфизмы генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1*, оценена их связь с развитием токсических осложнений ХТ.

**Результаты.** Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне программной ХТ диагностировано у 80 % пациентов с кЛХ. Токсичность нарастала от 1-го к 6-му циклу ХТ как на программе ABVD, так и BEACOPP. Осложнения II–III степени развивались у больных, получавших лечение только по программе BEACOPP. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) связи гепатотоксических осложнений, характеризующихся повышением уровня маркеров цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (ЩФ), с полиморфными вариантами гена *MDR1*. Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение сократительной способности миокарда левого желудочка у больных кЛХ связано с наличием аллеля Т в генотипах *CYP2D6\*10* (rs1065852), *CYP2C9\*2* (rs1799853) и с делецией аллеля А в генотипе *CYP2D6\_3* (rs4986774).

**Заключение.** Определение генетических предикторов формирования токсических эффектов программной ХТ у больных кЛХ на этапе первичного обследования может способствовать минимизации рисков нежелательных явлений противоопухолевой лекарственной терапии и сохранению удовлетворительного качества жизни у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** классическая лимфома Ходжкина, гепатотоксичность, кардиотоксичность, полиморфизм генов, цитохромы P450, гены *MDR1*, *GSTP1*.

**Получено:** 24 декабря 2023 г.

**Принято в печать:** 18 марта 2024 г.

*Для переписки:* Яна Юрьевна Шебуняева, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; e-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

*Для цитирования:* Шебуняева Я.Ю., Горева О.Б., Войтко М.С. и др. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в развитии токсических осложнений при проведении программной противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):141–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-141-153

**Results.** Drug-induced liver damage on program CT was identified in 80 % of cHL patients. The toxicity was increasing from CT cycle 1 to cycle 6 both on ABVD and BEACOPP. Complications grade 3/4 were observed only in BEACOPP recipients. Significant ( $p < 0.05$ ) associations were found between hepatotoxic complications with increased cytolytic (AST, ALT) and cholestatic (ALP) values and polymorphic variants of *MDR1*. Significant ( $p < 0.05$ ) reduction of left ventricle myocardium contractility in cHL patients was associated with T-allele presence in genotypes *CYP2D6\*10* (rs1065852), *CYP2C9\*2* (rs1799853) and A-allele deletion in genotype *CYP2D6\_3* (rs4986774).

**Conclusion.** The identification of genetic predictors for toxic effects of program CT in cHL patients at the baseline examination can minimize the risks of drug chemotherapy-related adverse events and allow these patients to maintain a satisfactory quality of life.

**Keywords:** classical Hodgkin lymphoma, hepatotoxicity, cardiotoxicity, gene polymorphism, cytochromes P450, genes *MDR1*, *GSTP1*.

**Received:** December 24, 2023

**Accepted:** March 18, 2024

*For correspondence:* Yana Yuryevna Shebunyaeva, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; e-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

*For citation:* Shebunyaeva YaYu, Goreva OB, Voitko MS, et al. The Role of Polymorphic Variants of P450 Cytochrome Genes as well as Genes *GSTP1* and *MDR1* in Toxic Complications of Program Drug Chemotherapy for Classical Hodgkin Lymphoma. Clinical oncohematology. 2024;17(2):141–53. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-141-153

## ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — это злокачественная В-клеточная опухоль лимфатической системы. В России показатель ежегодной заболеваемости кЛХ достигает 2,2 случая на 100 000 населения, которая чаще диагностируется у лиц молодого и трудоспособного возраста [1]. Согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина

(GHSG), оптимальной программой химиотерапии (ХТ) у пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом служат 2–4 цикла ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на исходно пораженные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Всем пациентам с распространенными стадиями кЛХ при наличии симптомов интоксикации (В-симптомов) и при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний прово-

дится 6 циклов ВЕАСОРРesc. или 8 циклов ВЕАСОРР-14 с последующей ЛТ в СОД 30 Гр на остаточный объем опухоли размером 2,5 см и более [2]. В настоящее время ЛХ относится к группе высоко курабельных заболеваний и при своевременно начатой ХТ ремиссия достигается у 80–85 % пациентов с впервые диагностированной *кЛХ* [3].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ЛХ, актуальной проблемой программной ХТ и ЛТ остается высокий риск формирования ранних, включающих токсическую миелосупрессию, поражение гепатобилиарной и дыхательной систем, и поздних токсических осложнений, часто проявляющихся гипогонадизмом, миокардиальным фиброзом, метастатическими злокачественными опухолями [4].

Большинство цитостатических препаратов, используемых в терапии *кЛХ*, оказывает максимальное повреждающее действие на активно пролиферирующие клетки. В эту категорию помимо опухолевых клеток попадают и ткани с высокой регенеративной активностью, например печень, костный мозг и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, органы репродуктивной системы, волосные фолликулы и др. [5]. Входящие в схемы АВВД и ВЕАСОРР алкилирующие агенты (например, циклофосфамид), а также этопозид являются пролекарствами; в процессе их биотрансформации образуются активные метаболиты, обеспечивающие противоопухолевый эффект [6, 7]. Разрывы цепей ДНК и нарушение клеточного цикла приводят к гибели не только опухолевых клеток, но и элементов микроокружения с повреждением гепатоцитов, участвующих в метаболизме цитостатических агентов [8, 9]. Ингибирование топоизомеразы-2 этопозидом и антрациклиновыми антибиотиками влечет за собой повреждение кардиомиоцитов, нередко осложняющееся тяжелыми нарушениями сердечной функции [10, 11]. Анализ, выполненный S. Rendic и F.P. Guengerich в 2014 г., показал, что 75 % лекарственных средств метаболизируются главным образом цитохромами P450 (CYP) [12]. Так, этопозид биотрансформируется при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 в печени [13], а циклофосфамид — с помощью CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 [8]. Инактивация метаболитов осуществляется с помощью ферментов II фазы биотрансформации, включающих в т. ч. и глутатион-S-трансферазы (GSTA1, GSTM1, GSTP1, GSTT1) [14, 15]. В свою очередь, выведение метаболитов из организма связано с функцией белков множественной лекарственной устойчивости (MRP1/ABCC1, MRP3/ABCC3) и P-гликопротеина (MDR1/ABCB1) и осуществляется преимущественно

через почки [16, 17]. Известно, что полиморфизм генов, участвующих в биотрансформации противоопухолевых препаратов и экскреции их активных метаболитов, может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, субстратной специфичностью или стабильностью. Это может влиять на скорость биотрансформации противоопухолевых лекарственных средств и стать причиной развития тяжелых токсических осложнений [18].

**Цель исследования** — оценить роль полиморфизмов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в развитии органной токсичности у больных *кЛХ* в динамике при проведении программной ХТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет собой проспективное одномоментное клиническое исследование. Обследовано 122 пациента с впервые диагностированной *кЛХ*, установленной на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфоидной ткани в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [2].

Все пациенты с *кЛХ*, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 129 от 30.11.2020 г.).

У 42 пациентов с *кЛХ* проводилась программная ХТ по схеме АВВД, у 80 — по схеме ВЕАСОРР. Для оценки функции печени и определения степени гепатотоксичности во время противоопухолевой лекарственной терапии после 1, 4 и 6 циклов всем больным *кЛХ* в соответствии с критериями оценки тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (NCCN CTC, 2003) и общей шкалы токсичности (CTCAE v5.) проведено биохимическое исследование крови. Определяли уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 1).

Кроме того, всем обследованным после 1, 4 и 6 циклов ХТ проводилось УЗИ с определением косоугольного размера правой доли (КВР ПД) и вертикального размера левой доли печени (ВР ЛД) для оценки гепатомегалии (КВР ПД > 150 мм, ВР ЛД > 60 мм). На этапах до и после проведения ХТ всем

**Таблица 1.** Критерии оценки тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (NCCN CTC, 2003)

Степень токсичности	Общий билирубин,				
	мкмоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ГГТП, ед./л
I	< 1,5 × ВГН	< 2,5 × ВГН	< 2,5 × ВГН	< 2,5 × ВГН	< 2,5 × ВГН
II	1,5–3 × ВГН	2,5–5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	2,5–5 × ВГН
III	3–10 × ВГН	5–20 × ВГН	5–20 × ВГН	5–20 × ВГН	5–20 × ВГН
IV	> 10 × ВГН	> 20 × ВГН	> 20 × ВГН	> 20 × ВГН	> 20 × ВГН

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ГГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

больным выполнено эхокардиографическое исследование (Эхо-КТ) с определением фракции выброса левого желудочка (%).

В одномоментной части настоящего исследования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у всех пациентов ( $n = 122$ ) исследованы 15 полиморфных вариантов генов цитохромов P450 (CYP): CYP2C9\*2 (rs1799853), CYP2C9\*3 (rs1057910), CYP2C19\*2 (rs4244285), CYP2C19\*3 (rs4986893), CYP2C19\*4 (rs28399504), CYP2D6\*10 (rs1065852), CYP2D6\*3 (rs4986774), CYP2D6\*4 (rs3892097), CYP3A4 (rs4987161), CYP3A4\*2 (rs28371759), CYP3A4\*3 (rs2740574), CYP3A5 (rs776746), CYP1A1 (rs1048943), CYP1A1 (rs4646421), CYP2B6 (rs2279343); 2 полиморфизма гена GSTP1: GSTP1 (rs1695), GSTP1 (rs1138272); 3 полиморфизма гена MDR1: MDR1 (rs1128503), MDR1 (rs2032582), MDR1 (rs1045642) в лимфоцитах периферической крови.

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Манна—Уитни и ANOVA Краскела—Уоллиса. Для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона ( $\chi^2$ ) или точный тест Фишера. С целью обнаружить связь между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Прогностическую значимость отдельных лабораторных и инструментальных признаков в отношении развития органной токсичности анализировали с помощью метода регрессии Кокса с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Для вычисления порогового значения уровня доз цитостатических препаратов, с помощью которых определяли группы благоприятного и неблагоприятного прогноза в отношении развития токсичности, использовали метод построения ROC-кривых. Критерием статистической значимости служил уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Гепатотоксичность у больных КЛХ на фоне программной ХТ первой линии

В соответствии с критериями оценки токсичности (NCCN CTC, 2003) после 1 цикла ХТ гепатотоксичность I степени была выявлена у 35 (28,7 %) больных КЛХ, II степени — у 1 (0,8 %). После завершения 4 циклов ХТ лабораторные признаки печеночной токсичности I степени были диагностированы уже у 68 (56,3 %) пациентов, II и III степеней — у 4 (3,3 %) и 1 (0,8 %) больного соответственно. После 6 циклов ХТ признаки гепатотоксичности выявлены у еще большего числа пациентов: I степени — у 46 (60,6 %), II степени — у 12 (15,8 %), III степени — у 3 (3,9 %) соответственно (рис. 1). При этом нарастание степени токсического поражения печени наблюдалось как у пациентов, по-

лучавших лечение по схеме ABVD, так и у больных из группы BEACOPP. Вместе с тем только на программе BEACOPP была выявлена токсичность II (увеличение уровня общего билирубина  $> 2 \times$  ВГН (верхняя граница нормы); ЩФ, АЛТ, АСТ и ГГТП  $> 4 \times$  ВГН) и III (значения общего билирубина  $> 4 \times$  ВГН; ЩФ, АЛТ, АСТ и ГГТП  $> 7 \times$  ВГН) степеней на всех этапах терапии. Согласно критерию Манна—Уитни, статистически значимое увеличение показателей гепатотоксичности зарегистрировано у пациентов после проведения ХТ по программе BEACOPP в сравнении с пациентами из группы ABVD (рис. 2). При этом максимальные медианные значения выявлены после 6 циклов ХТ (рис. 3 и 4).

У всех обследованных пациентов были определены суммарные дозы цитостатических агентов, входящих в состав программ ABVD и BEACOPP, после 1, 4 и 6 циклов противоопухолевого лечения. Для оценки наличия зависимости между уровнем биохимических показателей ферментативной активности, а также КВР ПД/ВР ЛД и суммарной дозой противоопухолевых препаратов после 1, 4 и 6 циклов лечения проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимых связей между суммарными дозами доксорубина, блеомицина, дакарбазина, прокарбазина, винкристина, винбластина и лабораторными/инструментальными показателями гепатотоксичности не обнаружено. Однако выявлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) прямая корреляция между увеличением уровней маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ, ЛДГ)/холестаза (ГГТП), а также размеров левой/правой долей печени и нарастанием суммарных доз циклофосфида и этопозида на протяжении 6 циклов программной ХТ.

С целью распределить факторы риска развития гепатотоксичности проведен ROC-анализ. Значимые предикторы поражения гепатобилиарного тракта представлены в табл. 2 и на рис. 5 и 6.

Обнаружено, что риск статистически значимого увеличения уровня лабораторных параметров гепа-

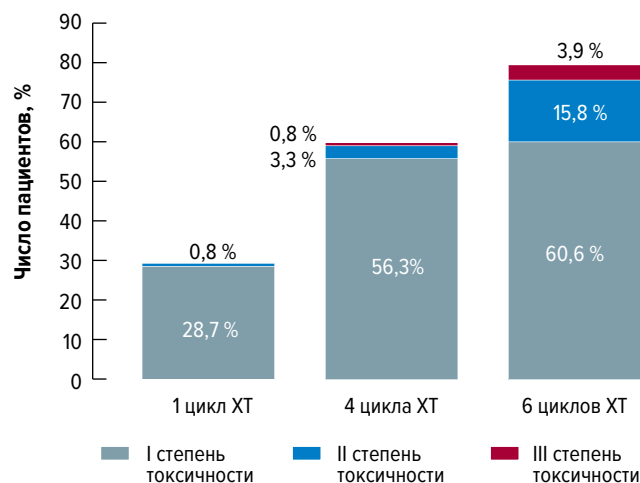
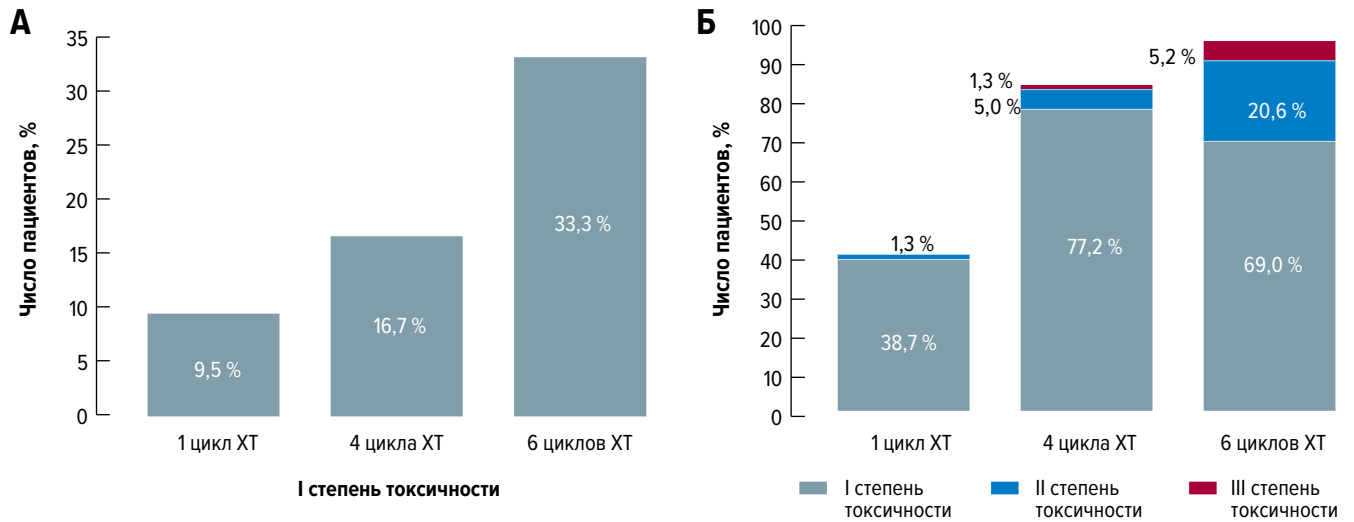


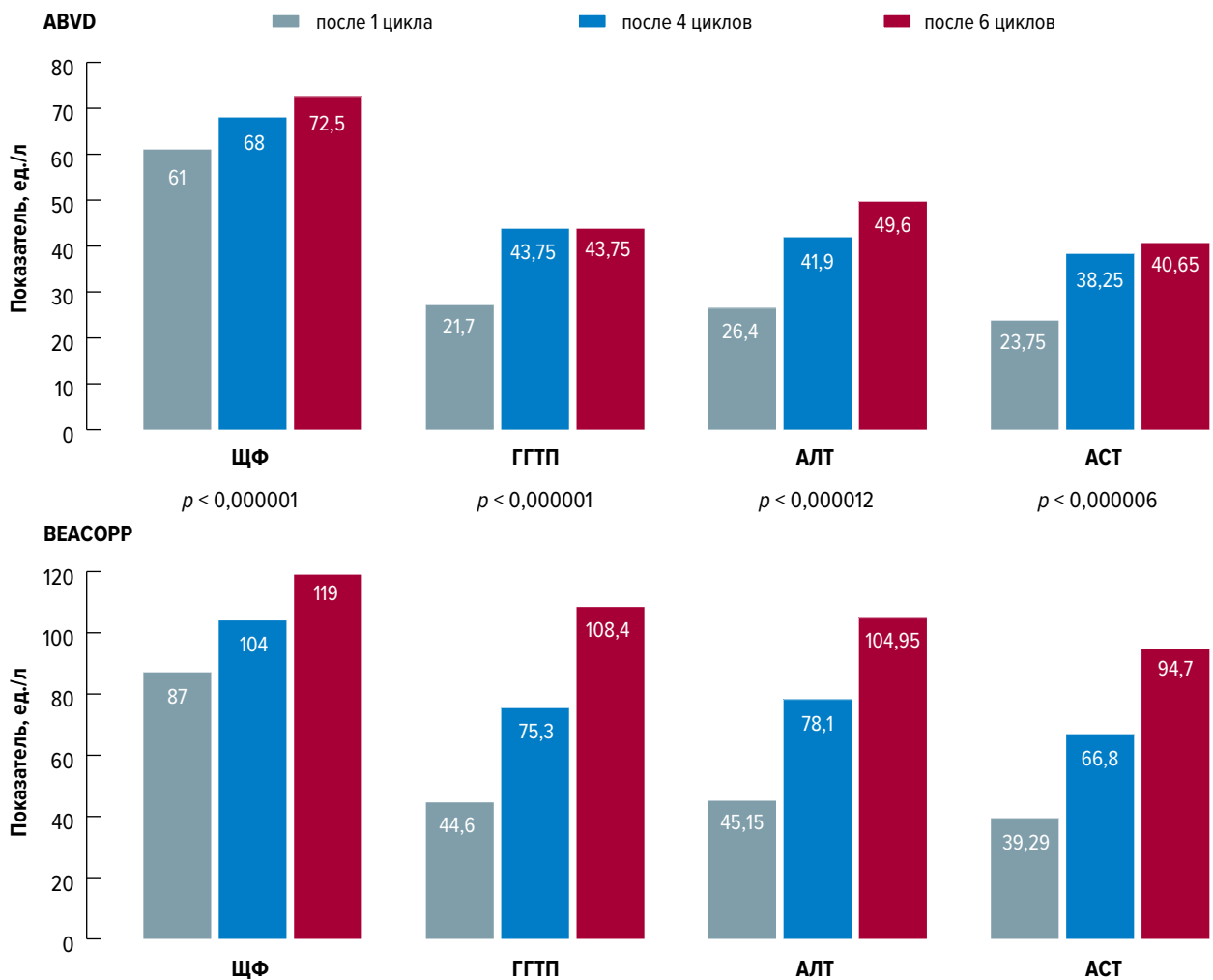
Рис. 1. Гепатотоксичность у больных КЛХ после 1, 4 и 6 циклов химиотерапии (ХТ) первой линии ( $n = 122$ )

Fig. 1. Hepatotoxicity in cHL patients after first-line chemotherapy (ХТ) cycles 1, 4, and 6 ( $n = 122$ )



**Рис. 2.** Частота гепатотоксичности у больных кЛХ на различных этапах программной химиотерапии (ХТ): А — программа АВВД ( $n = 42$ ); Б — программа ВЕАСОПП ( $n = 80$ )

**Fig. 2.** Hepatotoxicity rate in cHL patients at different stages of program chemotherapy (XT): А — АВВД program ( $n = 42$ ); Б — ВЕАСОПП program ( $n = 80$ )

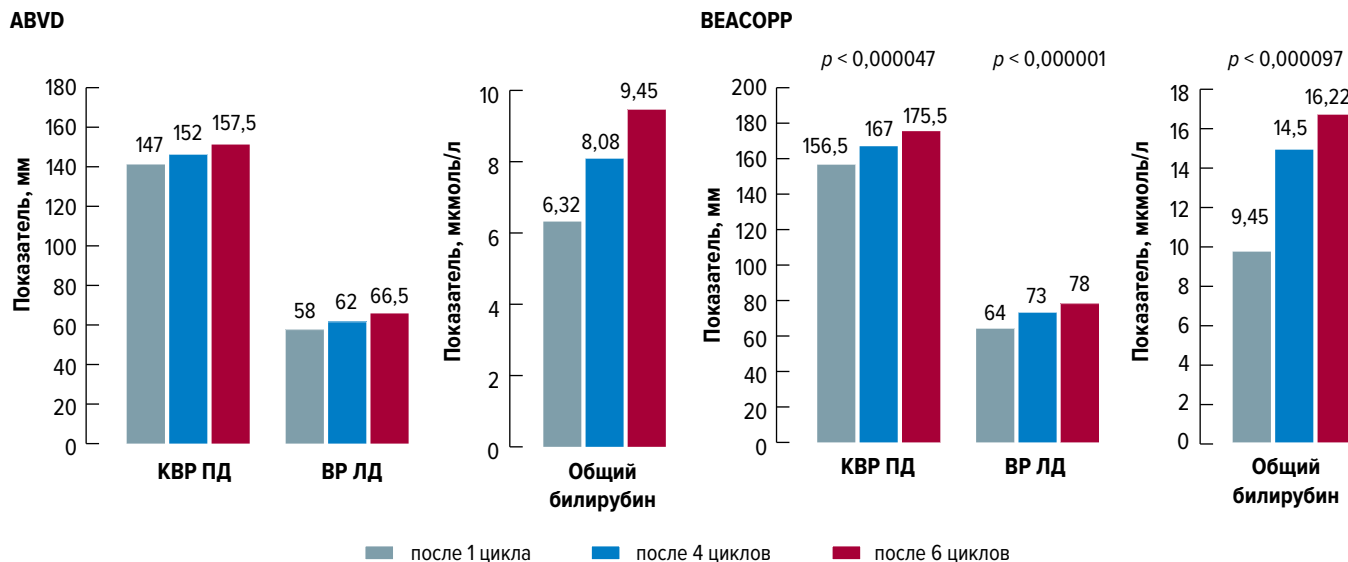


**Рис. 3.** Показатели биохимического анализа крови у больных кЛХ после программной ХТ по схеме АВВД либо ВЕАСОПП. Данные представлены как медиана (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> процентиль). Статистическая значимость выявлена при сравнении показателей после 1, 4 и 6 циклов АВВД ( $n = 42$ ) и ВЕАСОПП ( $n = 80$ )

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

**Fig. 3.** Biochemical blood values in cHL patients after ABVD or BEACOPP of the program CT. The data are presented as median (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile). Significance was seen when comparing the values after 1, 4, and 6 cycles of ABVD ( $n = 42$ ) and BEACOPP ( $n = 80$ )

АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; ГГТП — gamma glutamyl transpeptidase; ЩФ — alkaline phosphatase.



**Рис. 4.** Показатели общего билирубина, размеров правой и левой долей печени (КВР ПД и ВР ЛД) у больных КЛХ после программной ХТ по схеме АВВД либо БЕАСОПП. Данные представлены как медиана (25–75-й процентиль). Статистическая значимость выявлена при сравнении показателей после 1, 4 и 6 циклов АВВД ( $n = 42$ ) и БЕАСОПП ( $n = 80$ )

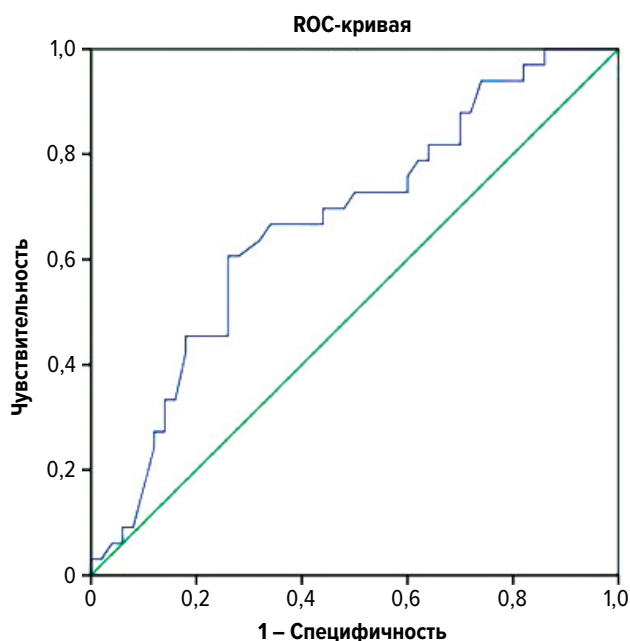
**Fig. 4.** Total bilirubin values and sizes of the right and left lobes of the liver (KBP ПД/ВР ЛД) in cHL patients after ABVD or BEACOPP of the program CT. The data are presented as median (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile). Significance was seen when comparing the values after 1, 4, and 6 cycles of ABVD ( $n = 42$ ) and BEACOPP ( $n = 80$ )

**Таблица 2.** Факторы риска развития гепатотоксичности у больных КЛХ (результаты ROC-анализа)

Фактор	Пороговое значение, мг	Se, %	Sp, %	Площадь под ROC-кривой ± SE (95% ДИ)	<i>p</i>
Суммарная доза этопозида	≥ 487,5	97,0	86,0	0,669 ± 0,060 (0,550–0,787)	0,010
Суммарная доза циклофосфамида	≥ 3009,5	98,6	86,7	0,745 ± 0,064 (0,620–0,870)	0,003

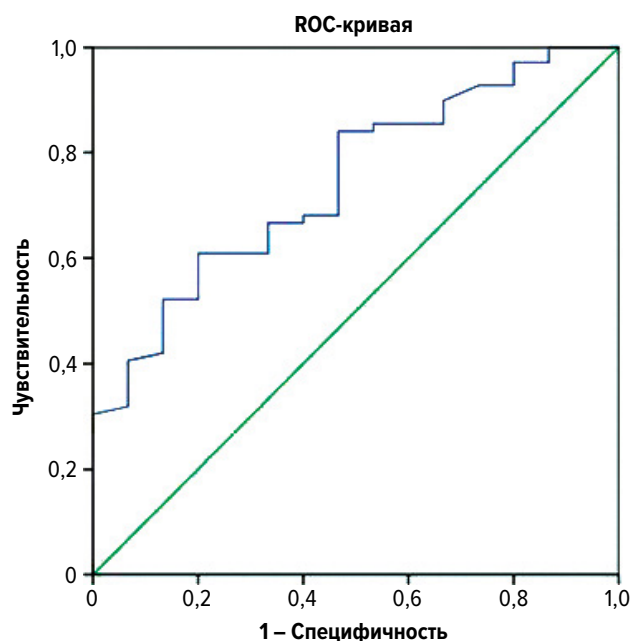
Логистическая регрессионная модель считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ , значения площади под ROC-кривой  $> 0,5$  и показателей Se и Sp  $> 60\%$ .

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; SE — ошибка среднего; Se — чувствительность; Sp — специфичность; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина.



**Рис. 5.** Суммарная доза этопозида за 6 циклов ХТ, связанная с риском развития гепатотоксичности у больных КЛХ

**Fig. 5.** The 6-CT-cycle cumulative etoposide dose associated with hepatotoxicity risk in cHL patients



**Рис. 6.** Суммарная доза циклофосфамида за 6 циклов ХТ, связанная с риском развития гепатотоксичности у больных КЛХ

**Fig. 6.** The 6-CT-cycle cumulative cyclophosphamide dose associated with hepatotoxicity risk in cHL patients

**Таблица 3.** Частота полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* у больных КЛХ

Полиморфизм гена	Гомозигота (вариантная), n (%)	Гетерозигота, n (%)	Гомозигота (референсная), n (%)
<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)	1 (0,8)	25 (20,5)	96 (78,7)
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	1 (0,8)	17 (13,9)	104 (85,3)
<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	2 (1,6)	21 (17,2)	99 (81,2)
<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	0 (0)	1 (0,8)	121 (99,2)
<i>CYP2C19*4</i> (rs28399504)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP2D6*10</i> (rs1065852)	0 (0)	32 (26,2)	90 (73,8)
<i>CYP2D6_3</i> (rs4986774)	0 (0)	24 (19,7)	98 (80,3)
<i>CYP2D6*4</i> (rs3892097)	0 (0)	3 (2,4)	119 (97,6)
<i>CYP3A4</i> (rs4987161)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP3A4_2</i> (rs28371759)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP3A4_3</i> (rs2740574)	113 (92,6)	9 (7,4)	0 (0)
<i>CYP3A5</i> (rs776746)	110 (90,2)	12 (9,8)	0 (0)
<i>CYP1A1</i> (rs1048943)	0 (0)	9 (7,4)	113 (92,6)
<i>CYP1A1</i> (rs4646421)	2 (1,6)	28 (23,0)	92 (75,4)
<i>CYP2B6</i> (rs2279343)	8 (6,6)	114 (93,4)	0 (0)
<i>GSTP1</i> (rs1695)	10 (8,2)	60 (49,2)	52 (42,6)
<i>GSTP1</i> (rs1138272)	0 (0)	26 (21,3)	96 (78,7)
<i>MDR1</i> (rs1128503)	28 (23,0)	64 (52,4)	30 (24,6)
<i>MDR1</i> (rs2032582)	28 (23,0)	63 (51,6)	31 (25,4)
<i>MDR1</i> (rs1045642)	43 (35,2)	59 (48,4)	20 (16,4)

**Таблица 4.** Частота аллелей полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* у больных КЛХ в сравнении с европейской популяцией

Полиморфизм гена	Больные КЛХ		Европейская популяция	
	Вариантный аллель (q), %	Референсный аллель (p), %	Вариантный аллель (q), %	Референсный аллель (p), %
<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)	11,0	89,0	12,1	87,9
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	7,8	92,2	6,7	93,3
<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	10,2	89,8	14,7	85,3
<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	0,4	99,6	0,6	99,4
<i>CYP2C19*4</i> (rs28399504)	0	100	0,3	99,7
<i>CYP2D6*10</i> (rs1065852)	13,1	86,9	21,8	78,2
<i>CYP2D6_3</i> (rs4986774)	9,8	90,2	2,0	98,0
<i>CYP2D6*4</i> (rs3892097)	1,2	98,8	19,2	80,8
<i>CYP3A4</i> (rs4987161)	0	100	0,003	99,997
<i>CYP3A4_2</i> (rs28371759)	0	100	0,0015	99,9985
<i>CYP3A4_3</i> (rs2740574)	96,3	3,7	96,4	3,6
<i>CYP3A5</i> (rs776746)	95,1	4,9	93,0	7,0
<i>CYP1A1</i> (rs1048943)	3,7	96,3	3,5	96,5
<i>CYP1A1</i> (rs4646421)	13,1	86,9	10,2	89,8
<i>CYP2B6</i> (rs2279343)	53,3	46,7	23,1	76,9
<i>GSTP1</i> (rs1695)	32,8	67,2	32,6	67,4
<i>GSTP1</i> (rs1138272)	10,7	89,3	8,2	91,8
<i>MDR1</i> (rs1128503)	49,2	50,8	57,2	42,8
<i>MDR1</i> (rs2032582)	48,8	51,2	55,2	44,8
<i>MDR1</i> (rs1045642)	59,4	40,6	48,0	52,0

ПРИМЕЧАНИЕ. Частота аллелей полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* в европейской популяции приводится по данным источника <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

тотоксичности, представленных маркерами холестаза (общий билирубин > 1,5 × ВГН, ЩФ и ГГТП > 2,5 × ВГН) и аминотрансферазами (АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН), а также размеров обеих долей печени (КВР > 150 мм, ВР > 60 мм) повышается при суммарной дозе этопозида не менее 487,5 мг и циклофосфида не менее 3009,5 мг, которые входят в программную ХТ по протоколу 6 циклов ВЕАСОРР у больных КЛХ.

#### Полиморфизм генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* у больных КЛХ и их связь с развитием гепатотоксичности

Были исследованы 15 полиморфных вариантов генов цитохромов P450, 2 полиморфизма гена *GSTP1* и 3 — гена *MDR1*, участвующих в основных этапах биотрансформации и выведения противоопухолевых препаратов и их метаболитов у больных КЛХ. Частота

обнаружения полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* у больных КЛХ представлена в табл. 3 и 4.

Установлено, что частота распределения вариантов и референсных аллелей генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* у больных КЛХ соответствует таковой в европейской популяции (см. табл. 4).

Для определения взаимосвязи полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов *GSTP1* и *MDR1* с уровнем показателей цитолиза (АЛТ, АСТ, ЛДГ) и маркеров холестаза (общий билирубин, ГГТП, ЩФ) после 1, 4 и 6 циклов программной ХТ у больных КЛХ был выполнен односторонний дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса.

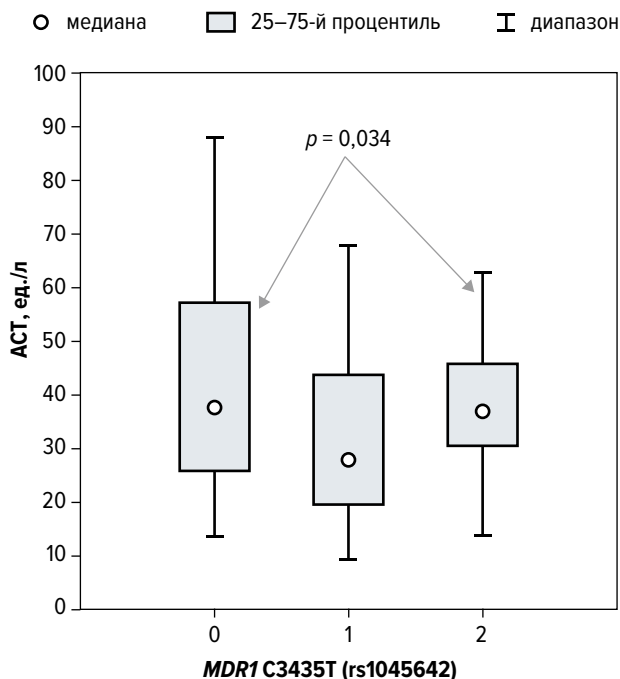
Статистически значимых взаимосвязей между исследованными полиморфными вариантами генов цитохромов P450, а также гена *GSTP1* и биохимическими показателями гепатотоксичности не обнаружено. По этой причине возникло предположение о том, что метаболизм противоопухолевых средств, входящих в состав программной ХТ первой линии у пациентов с КЛХ, вероятно, осуществляется несколькими цитохромами P450 (*CYP3A4/5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и др.), о чем сообщается и в различных литературных источниках [7, 12, 13, 19]. Вместе с тем была установлена связь между носительством полиморфных вариантов гена *MDR1* и изменениями уровня ряда лабораторных показателей, свидетельствующими о токсическом по-

вреждении печени у больных КЛХ после ХТ. Это маркеры цитолиза (АСТ и АЛТ) и холестаза (ЩФ).

Согласно результатам одностороннего дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса, обнаружено, что уровень АСТ и АЛТ у больных с полиморфным вариантом гена *MDR1* (rs1045642) был статистически значимо выше у тех, кто имел гомозиготу 3435 ТТ (рис. 7 и 8). Наличие данного полиморфного варианта может быть связано со снижением активности транспортера *MDR1* (Р-гликопротеина), нарушением экскреции метаболитов противоопухолевых препаратов и увеличением вследствие этого их гепатотоксического воздействия.

В то же время пациенты — носители генотипа *MDR1* (rs1128503) 1236 СТ имели статистически значимо более высокие уровни АЛТ и АСТ после ХТ по сравнению с обследуемыми, имеющими генотипы *MDR1* (rs1128503) 1236 СС ( $p = 0,0007$  и  $p = 0,005$ ) и 1236 ТТ ( $p = 0,01$ ) (рис. 9 и 10).

Показано, что у пациентов с носительством гомозиготы 1236 ТТ гена *MDR1* (rs1128503) и гомозиготы 2677 ТТ гена *MDR1* (rs2032582) концентрация ЩФ была выше, чем у больных с гомозиготой 1236 СС гена *MDR1* (rs1128503) и гомозиготой 2677 GG гена *MDR1* (rs2032582) ( $p = 0,03$  и  $p = 0,04$  соответственно). Это может быть также связано с изменением ферментативной активности субстрата гена *MDR1* и увеличением гепатотоксического воздействия противоопухолевых препаратов.

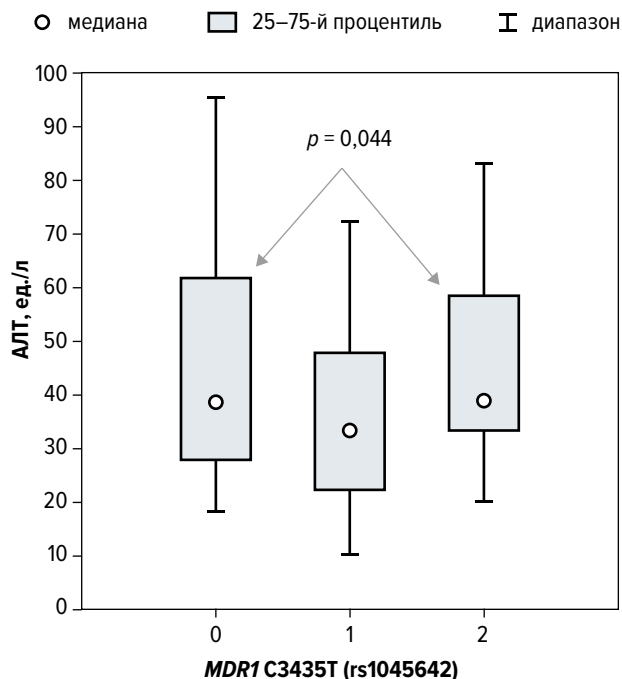


**Рис. 7.** Полиморфный вариант гена *MDR1* C3435T (rs1045642) и уровень АСТ:

0 — гомозигота 3435 ТТ; 1 — гетерозигота 3435 СТ; 2 — гомозигота 3435 СС  
АСТ — аспаратаминотрансфераза.

**Fig. 7.** Polymorphic variant of *MDR1* gene C3435T (rs1045642) and AST level:

0 — homozygote 3435 TT; 1 — heterozygote 3435 CT; 2 — homozygote 3435 CC  
АСТ — aspartate aminotransferase.



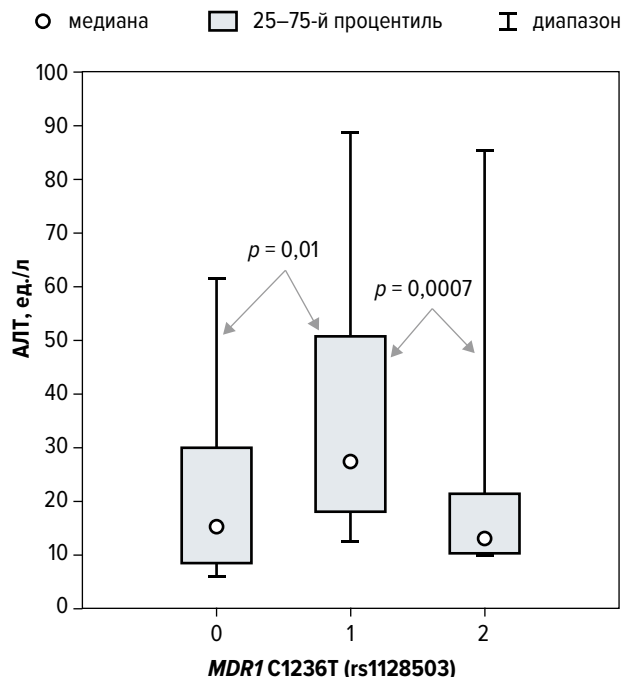
**Рис. 8.** Полиморфный вариант гена *MDR1* C3435T (rs1045642) и уровень АЛТ:

0 — гомозигота 3435 ТТ; 1 — гетерозигота 3435 СТ; 2 — гомозигота 3435 СС  
АЛТ — аланинаминотрансфераза.

**Fig. 8.** Polymorphic variant of *MDR1* gene C3435T (rs1045642) and ALT level:

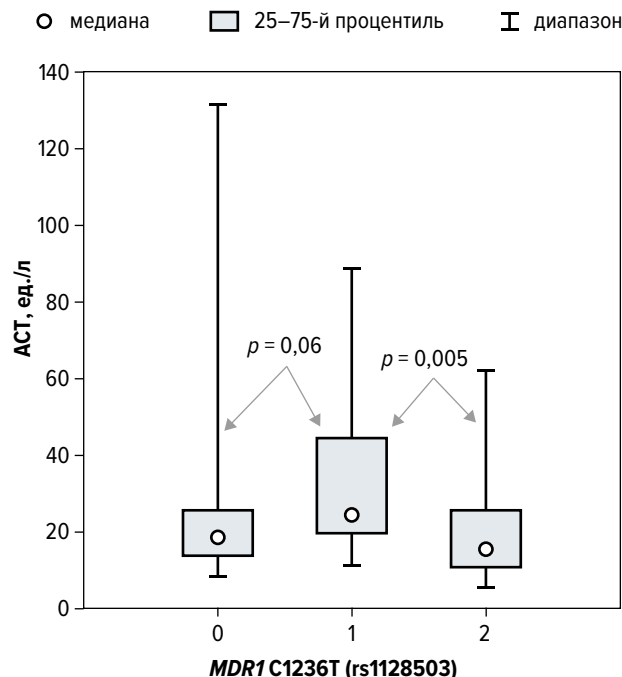
0 — homozygote 3435 TT; 1 — heterozygote 3435 CT; 2 — homozygote 3435 CC  
АЛТ — alanine aminotransferase.





**Рис. 9.** Полиморфный вариант гена *MDR1* C1236T (rs1128503) и уровень АЛТ:  
 0 — гомозигота 1236 ТТ; 1 — гетерозигота 1236 СТ; 2 — гомозигота 1236 СС  
 АЛТ — аланинаминотрансфераза.

**Fig. 9.** Polymorphic variant of *MDR1* gene C1236T (rs1128503) and ALT level:  
 0 — homozygote 1236 TT; 1 — heterozygote 1236 CT; 2 — homozygote 1236 CC  
 АЛТ — alanine aminotransferase.



**Рис. 10.** Полиморфный вариант гена *MDR1* C1236T (rs1128503) и уровень АСТ:  
 0 — гомозигота 1236 ТТ; 1 — гетерозигота 1236 СТ; 2 — гомозигота 1236 СС  
 АСТ — аспаратаминотрансфераза.

**Fig. 10.** Polymorphic variant of *MDR1* gene C1236T (rs1128503) and AST level:  
 0 — homozygote 1236 TT; 1 — heterozygote 1236 CT; 2 — homozygote 1236 CC  
 АСТ — aspartate aminotransferase.

**Таблица 5.** Показатели ФВЛЖ в группах пациентов с КЛХ до и после 4–6 циклов программной ХТ по схеме АВВД или ВЕАСОРР

Группа пациентов	ФВЛЖ до ХТ, %	ФВЛЖ после ХТ, %
АВВД, n = 42	69,0 (66;70)	66,0 (64;69)
ВЕАСОРР, n = 80	69,0 (65;72)	66,3 (64;70)

Приведены медианные значения ФВЛЖ (25-й процентиль; 75-й процентиль).  
 КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХТ — химиотерапия.

**Нарушение сократительной способности миокарда левого желудочка у больных КЛХ на фоне программной ХТ первой линии по схеме АВВД или ВЕАСОРР**

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний [2] всем пациентам на этапах до начала ХТ и после полного ее завершения (4–6 циклов) выполнена Эхо-КГ с определением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с целью оценить сократительную способность миокарда (табл. 5).

При этом, согласно критерию Манна—Уитни, незначительное снижение ФВЛЖ отмечалось в группе больных после программной ХТ. Тем не менее различия в показателе ФВЛЖ в несколько процентов до и после программной ХТ оказались статистически значимыми (68,7 vs 66,1 %;  $p = 0,00009$ ). У 5 (4 %) из всех

обследованных пациентов с КЛХ после проведения программной ХТ по протоколу, предусматривавшему 6 циклов ВЕАСОРР, имели место клинические проявления кардиомиопатии в виде одышки, снижения толерантности к физическим нагрузкам, отеков стоп и голеней. Медиана ФВЛЖ (с определением 25-го и 75-го процентилей) в данной группе из 5 больных статистически значимо снизилась до 47 % ( $p = 0,02$ ). Следует отметить, что подобные изменения были выявлены у пациентов в возрасте 39, 43 и 44 ( $n = 2$ ) и 47 лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

С целью изучить взаимосвязь суммарных доз цитостатических препаратов и снижения показателя ФВЛЖ после 4–6 циклов ХТ были определены корреляционные связи Спирмена. Статистически значимая положительная связь ( $p < 0,05$ ) обнаружена у пациентов, получавших лечение по программе ВЕАСОРР после применения этопозида, препарата из группы ингибиторов топоизомеразы-2 в кардиомиоцитах.

**Полиморфные варианты генов цитохромов Р450 у больных КЛХ и их связь с развитием кардиологических осложнений**

Для определения роли полиморфных вариантов генов цитохромов Р450 в снижении сократительной способности миокарда у больных КЛХ после программной ХТ были рассчитаны ОШ (95% ДИ).

В работе выявлены статистически значимые связи между снижением ФВЛЖ и полиморфными вариантами генов цитохромов P450: *CYP2D6\*10* (rs1065852), *CYP2D6\_3* (rs4986774) и *CYP2C9\*2* (rs1799853) (табл. 6).

Так, у пациентов, имеющих вариантный аллель Т в генотипах *CYP2D6* (rs1065852) и *CYP2C9* (rs1799853), а также делецию аллеля А в генотипе *CYP2D6* (rs4986774) риск развития кардиотоксических эффектов был статистически значимо выше, чем у больных с гомозиготными вариантами полиморфных генов *CYP2D6* СС ( $\chi^2 = 7,7$ ;  $p = 0,006$ ), *CYP2C9* СС (rs1799853) ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,027$ ) и *CYP2D6* АА (rs4986774) ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,021$ ). Все это, вероятно, связано с изменением экспрессии указанных генов, нарушением метаболизма алкилирующих препаратов и увеличением ингибирования топоизомеразы-2 с последующим повреждением кардиомиоцитов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Гепатотоксичность программной ХТ по схеме АВВД либо ВЕАСОРР

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных КЛХ, развитие органной токсичности как осложнения ХТ остается актуальной проблемой в онкогематологии. Учитывая биохимические особенности метаболизма противоопухолевых препаратов, связанные с уровнем экспрессии генов цитохромов P450, участвующих в биотрансформации цитостатических агентов в печени, а также транспортера MDR1, ответственного за экскрецию их активных метаболитов, представляется важным изучение полиморфных вариантов этих генов и их связи с развитием токсических осложнений.

Нами выявлено, что токсическое поражение печени у больных КЛХ на фоне ХТ закономерно носило дозозависимый характер. Частота гепатотоксических осложнений увеличивалась после проведения 4 и 6 циклов ХТ (60,3 vs 80,2 % случаев соответственно). Полученные результаты соответствуют данным литературы по частоте лекарственных повреждений печени, связанных с ХТ [20–22]. У пациентов с КЛХ после 1, 4 и 6 циклов ХТ по программе ВЕАСОРР значения биохимических показателей (АЛТ и АСТ), характеризующих синдром цитолиза гепатоцитов, были статистически значимо выше, чем у больных, получавших лечение по программе АВВД. Вероятной причиной большей токсичности схемы ВЕАСОРР может служить использование циклофосфамида и этопозида — пролекарств, биотрансформирующихся в печеночных клетках до своих активных метаболитов [11, 23]. Вместе с тем увеличение размеров печени (КВР ПД и ВР ЛД) также было статистически значимым в период проведения противоопухолевой терапии по схеме ВЕАСОРР. При этом выраженность гепатомегалии отчетливо коррелировала с увеличением суммарной дозы этопозида и циклофосфамида за 6 циклов ХТ. Цитотоксический эффект противоопухолевых препаратов, вероятно, связан с разрывом цепей ДНК и нарушением клеточного цикла, что, по-видимому, приводит к лизису клеток, отеку и увеличению размеров органа [8]. Еще в 1989 г. L. Morittu и

**Таблица 6.** Взаимосвязь кардиотоксических осложнений у больных КЛХ после программной ХТ с полиморфными вариантами генов цитохромов P450

Генотип	ОШ	95% ДИ	p
<i>CYP2D6*1/*10</i>	12,71	1,36–118,49	0,006
<i>CYP2D6*1/*3</i>	6,86	1,08–43,63	0,021
<i>CYP2C9*1/*2</i>	6,41	1,01–40,70	0,027

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ОШ — отношение шансов; ХТ — химиотерапия.

соавт. подтвердили, что применение циклофосфамида и этопозида в составе противоопухолевой терапии у онкологических больных приводило к развитию гепатомегалии ( $p < 0,0001$ ) [24]. В другом исследовании S. Srivastava и соавт. сообщают, что при использовании высоких доз этопозида и циклофосфамида у больных раком молочной железы гепатотоксичность была статистически значимо связана с повышением АЛТ и АСТ, а также уровня билирубина [25].

### Кардиотоксичность программной ХТ по схеме АВВД либо ВЕАСОРР

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков (в частности, доксорубина), которые связаны с активацией перекисного окисления липидов, изменением гомеостаза кальция, приводящими к апоптозу клеток, а также с ингибированием топоизомеразы-2, находящейся в кардиомиоцитах и участвующей в репликации ДНК [10, 26, 27]. Однако мы не выявили статистически значимой прямой связи между суммарной дозой доксорубина и снижением ФВЛЖ у больных КЛХ на фоне программной ХТ. В то же время отмечались прямые корреляции между развитием сердечно-сосудистых осложнений и суммарными дозами этопозида и циклофосфамида, достигшие статистически значимых показателей к 6-му циклу программной ХТ ( $p = 0,02$ ). На сегодня известно, что этопозид, как и антрациклиновые антибиотики, повреждает ДНК и ингибирует ее репарацию [28, 29]. Так, еще в 2000 г. V.B. Rai и M.C. Nahata сообщали о риске развития кардиотоксических эффектов при введении этопозида и циклофосфамида наряду с препаратами антрациклинового ряда [30]. Вместе с тем мы выявили, что на фоне программной ХТ у больных КЛХ ФВЛЖ статистически значимо все же снижалась после проведения 6 циклов противоопухолевой терапии ( $p = 0,00009$ ). Наши данные подтверждаются ранее опубликованными результатами итальянской группы исследователей, применявших циклофосфамид, метотрексат, этопозид, митоксантрон и мелфалан у больных лимфомами [31]. ФВЛЖ по результатам Эхо-КГ до и после проведения противоопухолевой терапии оставалась в пределах нормальных значений, но имела тенденцию к снижению через 1 год после окончания лечения (с 62 до 59 %;  $p < 0,05$ ), при этом отсутствовали признаки сердечной недостаточности [31]. В России аналогичные данные были представлены Е.И. Емелиной и соавт. в 2009 г. при исследовании поражения сердца после химиолучевой терапии у больных лимфомами [32]. Авторы продемонстрировали, что ФВЛЖ в период до лечения составила 68 %,

сразу после проведения ХТ — 65,1 %, а в отдаленный период после лечения — 63,9 % ( $p = 0,003$ ) [32]. Вместе с тем в 2013 г. Н.А. Ozkan и соавт. обнаружили, что высокие дозы этопозида были связаны с большим риском кардиотоксических эффектов, чем высокие дозы циклофосфида [33]. Мы предполагаем, что одновременное применение антрациклиновых антибиотиков, циклофосфида и этопозида в программе ВЕАСОРР может привести к суммации токсического эффекта в отличие от протокола АВВД.

### Роль полиморфизма генов цитохромов P450 и гена *MDR1* в развитии токсических осложнений

По результатам проведенного нами исследования значимых взаимосвязей между повышением уровня биохимических показателей печеночной функции и вариантами полиморфных генов суперсемейства цитохромов P450 и гена *GSTP1* не обнаружено. Это может быть связано с тем, что биотрансформация противоопухолевых агентов осуществляется при совместном участии нескольких цитохромов P450 назначением других лекарственных средств в рамках сопроводительной терапии и коррекции развившейся гепатотоксичности — гепатопротекторов (адemetионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды). Кроме того, нередко назначаются препараты, обладающие свойствами ингибиторов цитохромов P450, например НПВС (ибупрофен, кетопрофен), противогрибковые средства (флуконазол, итраконазол), гастропротекторы (омепразол), антибиотики (ципрофлоксацин) [18, 22, 34, 35]. Перечисленные выше лекарственные средства использовались нами в рамках сопроводительной терапии. Вместе с тем полученные результаты могут быть также связаны с ингибированием цитохрома CYP3A4 высокими концентрациями медиаторов воспаления, особенно интерлейкина-6 и С-реактивного белка, определяющимися у больных с опухолевыми заболеваниями [36–39]. Существуют доказательства, что полиморфизм генов цитохромов P450 коррелирует с развитием токсичности, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов. Так, полиморфизмы генов *CYP2C8\*3* и *CYP2C9\*2\*3* были связаны с развитием гепатотоксических эффектов и повышением риска желудочно-кишечного кровотечения [40]. Носителей полиморфных вариантов генов *CYP2D6\*2\*10* и *CYP2D6\*1* определяли по повышенной концентрации в моче метаболитов трамадола и перекисного окисления липидов [41].

В то же время мы обнаружили, что повышение цитолитической активности печени было статистически значимо связано с наличием полиморфизмов гена *MDR1* TT3435 (rs1045642 C/T), CT1236 (rs1128503 C/T) и GT2677 (rs2032582 G/T). При этом повышение активности ЩФ у больных КЛХ статистически значимо чаще регистрировалось у носителей гомозигот гена *MDR1* TT1236 (rs1128503 C/T) и TT2677 (rs2032582 G/T), чем у больных с гомозиготами CC1236 и GG2677. Вместе с тем риск развития кардиотоксических осложнений программной ХТ повышался у пациентов с наличием в генотипе вариантного аллеля Т в полиморфизмах *CYP2D6\*10* C100T (rs1065852 C/T) и *CYP2C9\*2* Arg144Cys (rs1799853 C/T), а также у больных с деле-

цией аллеля А в гене *CYP2D6\_3* 2549delA (rs4986774 A/delA). Однонуклеотидные полиморфизмы, как и потеря аллеля, могут быть связаны с изменением ферментативной активности белков, что, в свою очередь, может изменять метаболизм лекарственных препаратов и повышать их токсичность. Данное предположение согласуется с результатами проведенных исследований, демонстрирующих, что развитие токсических эффектов программной ХТ с использованием доксорубина и циклофосфида связано с наличием различных полиморфных вариантов генов, вовлеченных в регуляцию метаболических процессов, включая и гены ABC-транспортеров (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2* и др.) [42, 43].

Мы выявили, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышался у больных КЛХ с аллелем Т в генотипах *CYP2D6* (rs1065852) и *CYP2C9* (rs1799853), а также с делецией аллеля А в генотипе *CYP2D6* (rs4986774). J. Gray и соавт. сообщили, что более высокие показатели кардиотоксичности отмечались у больных, имеющих полиморфизмы генов *SLC22A16* 1226C, *CYP2B6\*2* и *CYP2B6\*5* [44], что подтверждает наши результаты. Кроме того, по данным, опубликованным X. Wang и соавт., стало известно, что у детей снижение ФВЛЖ на 8–12 % связано с наличием полиморфизма TT-1629 гена *ABCC5* [45].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшее изучение связей полиморфных вариантов генов и их продуктов, участвующих в биотрансформации и экскреции метаболитов противоопухолевых препаратов, с их токсичностью поможет в определении глубинных ассоциаций, а также в разработке алгоритмов и моделей коррекции программ лекарственной терапии опухолей.

Определение полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также гена *MDR1* у больных КЛХ на этапе верификации диагноза еще до начала программной ХТ может обеспечить заблаговременную оценку риска развития токсических эффектов планируемого противоопухолевого лечения.

Персонализированный подход с учетом генетических особенностей метаболизма цитостатических агентов поможет не только сохранить высокую эффективность проводимой ХТ, но и минимизировать риск тяжелых последствий лечения, сохранить удовлетворительное качество жизни и избежать инвалидизации больных КЛХ.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в соответствии с направлением научно-исследовательской работы НГМУ Мин-

здора России (тема: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей»; АА-АА-15-115120910171-1) и с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691), а также была поддержана бюджетным финансированием (проект FGMU-2022-0004, регистрационный № 1021050601082-2-1.6.4;3.1.6).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Я.Ю. Шебуняева, В.А. Вавилин, Т.И. Поспелова.

**Сбор и обработка данных:** Я.Ю. Шебуняева, О.Б. Горева.

**Предоставление материалов исследования:** Я.Ю. Шебуняева, О.Б. Горева.

**Анализ и интерпретация данных:** Я.Ю. Шебуняева, О.Б. Горева, М.С. Войтко, А.Ю. Гришанова.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** В.А. Вавилин, Т.И. Поспелова.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Ремедиум, 2021. [Demina EA. Rukovodstvo po lecheniyu limfomy Khodzhhkina. (Guidelines on Hodgkin lymphoma treatment.) Moscow: Remedium Publ.; 2021. (In Russ)]
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. 324 p. (In Russ)]
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020;95(8):978–89. doi: 10.1002/ajh.25856.
4. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2017. [Danilenko AA. Otdalennyye posledstviya luchevoi i khimioluchevoi terapii pervichnykh bol'nykh limfomoi Khodzhhkina. (Long-term effects of radiation and chemoradiotherapy in primary patients with Hodgkin lymphoma.) [dissertation] Obninsk; 2017. (In Russ)]
5. Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(8):1530–6. doi: 10.1080/10428190802210718.
6. Yang J, Bogni A, Schuetz EG, et al. Etoposide pathway. *Pharmacogenomics.* 2009;19(7):552–3. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283282e0e7f.
7. Timm R, Kaiser R, Lotsch J, et al. Association of cyclophosphamide pharmacokinetics to polymorphic cytochrome P450 2C19. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(6):365–73. doi: 10.1038/sj.tpj.6500330.
8. Muniz P, Andres-Zayas C, Carbonell D, et al. Association between gene polymorphisms in the cyclophosphamide metabolism pathway with complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2022;13:1002959. doi: 10.3389/fimmu.2022.1002959.
9. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология.* 2020;15(4):65–81. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81. [Larionova VB, Snegovoy AV. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncohematology.* 2020;15(4):65–81. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81. (In Russ)]
10. Songbo M, Lang H, Xinyong C, et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett.* 2019;307:41–8. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013.
11. Kovacs ER, Toth S, Erdelyi DJ. Epigenetic effects affecting etoposide distribution and metabolism in the human body. *Orv Hetil.* 2018;159(32):1295–302. Hungarian. doi: 10.1556/650.2018.31162.
12. Rendic S, Guengerich FP. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(1):38–42. doi: 10.1021/tx500444e.
13. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, Blair IA. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:993–1000.
14. Wen Z, Tallman MN, Ali SY, Smith PC. UDP-glucuronosyltransferase 1A1 is the principal enzyme responsible for etoposide glucuronidation in human liver and intestinal microsomes: structural characterization of phenolic and alcoholic glucuronides of etoposide and estimation of enzyme kinetics. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(3):371–80. doi: 10.1124/dmd.106.012732.
15. Christ O, Lucke K, Imren S, et al. Improved purification of hematopoietic stem cells based on their elevated aldehyde dehydrogenase activity. *Haematologica.* 2007;92(9):1165–72. doi: 10.3324/haematol.11366.
16. Zelcer N, Saeki T, Reid G, et al. Characterization of drug transport by the human multidrug resistance protein 3 (ABCC3). *J Biol Chem.* 2001;276(49):46400–7. doi: 10.1074/jbc.M107041200.
17. Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, et al. Transport of glutathione, glucuronate, and sulfate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Cancer Res.* 1996;56(5):988–94.
18. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с. [Kukes VG. Klinicheskaya farmakologiya: Uchebnik dlya vuzov. (Clinical pharmacology: textbook for universities.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. 1056 p. (In Russ)]
19. Dennison JB, Kulanthaivel P, Barbuch RJ, et al. Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(8):1317–27. doi: 10.1124/dmd.106.009902.
20. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология.* 2020;15(3):80–94. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94. [Ivashkin VT, Raikhelson KL, Palgova LK, et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Oncohematology.* 2020;15(3):80–94. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94. (In Russ)]
21. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело.* 2018;2:78–84. [Alyeva AA, Nikitin IG, Arkhipov AV. Accompanying therapy of acute drug-induced liver damage during chemotherapy treatment in patients with breast cancer. *Lechebnoe delo.* 2018;2:78–84. (In Russ)]
22. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3s2):64–77. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-40. [Tkachenko PE, Ivashkin VT, Maevskaya MV. Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Malignant tumors. Practical Recommendations RUSSCO.* 2021;11(3s2):64–77. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-40. (In Russ)]
23. De Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(11):1135–64. doi: 10.2165/00003088-200544110-00003.
24. Moritox L, Earl HM, Souhami RL, et al. Patients at risk of chemotherapy-associated toxicity in small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1989;59(5):801–4. doi: 10.1038/bjc.1989.167.
25. Srivastava S, Jones D, Wood LL, et al. A phase I trial of high-dose clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with primary refractory and relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):987–94. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.10.016.
26. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3:145–54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines *Russian journal of cardiology.* 2017;3:145–54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (In Russ)]
27. Abdel-Daim MM, Kilany OE, Khalifa HA, Ahmed AAM. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):745–53. doi: 10.1007/s00280-017-3413-7.
28. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938–45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
29. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer.* 1998;34(10):1514–21. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00228-7.
30. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22(4):263–302. doi: 10.2165/00002018-200022040-00002.
31. Ghilmini M, Zappa F, Menafoglio A, et al. The high-dose sequential (Milan) chemotherapy/PBSC transplantation regimen for patients with lymphoma is not cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1999;10(5):533–7. doi: 10.1023/a:1026434732031.
32. Емелина Е.И., Шуйкова К.В., Гендлин Г.Е. и др. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами. *Клиническая онкогематология.* 2009;2(2):152–60. [Emelina EI, Shuikova KV, Gendlin GE, et al. Cardiac damage after modern chemo- and radiotherapy in patients with lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2009;2(2):152–60. (In Russ)]
33. Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Assessment and comparison of acute cardiac toxicity during high-dose cyclophosphamide and high-dose etoposide stem cell mobilization regimens with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(1):46–52. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.001.

34. Banerjee SK, Borden A, Christensen RB, et al. SOS-dependent replication past a single trans-syn T-T cyclobutane dimer gives a different mutation spectrum and increased error rate compared with replication past this lesion in uninduced cell. *J Bacteriol.* 1990;172(4):2105–12. doi: 10.1128/jb.172.4.2105-2112.1990.
35. Смирнов В.В. Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива использования в клинической практике. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016;4:28–32. [Smirnov VV. Determination of the activity of drug-metabolizing enzymes — the prospects for their use in clinical practice. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2016;4:28–32. (In Russ)]
36. Скворцова Н.В. Цитокиновый профиль больных лимфомами в динамике полихимиотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. [Skvortsova NV. Tsitokinoviy profil bolnykh limfomami v dinamike polikhimioterapii. (Cytokine profile of lymphoma patients in the dynamics of polychemotherapy.) [dissertation] Novosibirsk; 2005. (In Russ)]
37. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognized source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2003;4(4):224–32. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01034-9.
38. Kacevska M, Robertson GR, Clarke SJ, Liddle C. Inflammation and CYP3A4-mediated drug metabolism in advanced cancer: Impact and implications for chemotherapeutic drug dosing. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(2):137–49. doi: 10.1517/17425255.4.2.137.
39. Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of drug metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):205–16. doi: 10.1124/dmd.107.018747.
40. Krasniqi V, Dimovski A, Domjanovic IK, et al. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016;67(1):1–8. doi: 10.1515/aiht-2016-67-2754.
41. Arafa MH, Atteia HH. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;346:37–44. doi: 10.1016/j.taap.2018.03.019.
42. Kim HJ, Im SA, Keam B, et al. ABCB1 polymorphism as prognostic factor in breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci.* 2015;106(1):86–93. doi: 10.1111/cas.12560.
43. Bagdasaryan AA, Chubarev VN, Smolyarchuk EA, et al. Pharmacogenetics of Drug Metabolism: The Role of Gene Polymorphism in the Regulation of Doxorubicin Safety and Efficacy. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5436. doi: 10.3390/cancers14215436.
44. Bray J, Sludden J, Griffin MJ, et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer.* 2010;102(6):1003–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605587.
45. Wang X, Sun CL, Quinones-Lombrana A, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):863–70. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4550.

