



# Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина

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

<sup>1</sup> — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Современная химиотерапия лимфомы Ходжкина (ЛХ) обеспечивает достижение длительных ремиссий у 80–85 % больных. У части пациентов развивается лекарственно-обусловленная токсичность. Полиморфизм генов цитохромов P450 (CYP), метаболизирующих лекарства, обуславливает индивидуальные различия терапевтических и побочных эффектов химиотерапии. В этом отношении химиотерапия ЛХ в России исследована недостаточно.

**Цель.** Изучить связь полиморфных вариантов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* с развитием органотоксических эффектов терапии ЛХ.

**Методы.** Полиморфные варианты *CYP3A4* (rs4987161, rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A1* (rs1048943, rs4646421) и *CYP2B6* (rs2279343) определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени, их ассоциацию с органотоксическими осложнениями оценивали по отношению шансов и с помощью Multifactorial Dimensionality Reduction (MDR).

**Результаты.** MDR-анализ показал для гепатотоксичности значение полиморфных вариантов четырёх генов с главным вкладом *CYP1A1* rs464642. Синергизм наблюдался для *CYP1A1* rs4646421 и *CYP2B6* rs227934, *CYP2B6* rs227934 и *CYP3A5* rs776746, антагонизм — для *CYP1A1* rs4646421 и *CYP3A5* rs776746. В кардиотоксичность главный вклад вносил *CYP2B6* rs227934, который проявлял синергизм с обоими вариантами *CYP1A1*. В развитие анемии основной вклад вносил *CYP3A5* rs776746, для которого отмечен синергизм с *CYP1A1* rs104894; для лейкопении — *CYP1A1* rs464642, гранулоцитопении — *CYP2B6* rs227934, отмечен антагонизм с вариантами *CYP1A1*; для тромбоцитопении — *CYP3A4* rs2740574, наблюдается антагонизм с *CYP3A5* rs776746.

**Заключение.** Результаты показывают, что с разными видами органотоксичности ассоциированы различные комбинации полиморфных вариантов генов CYP, и разные гены вносят основной вклад.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина; программная полихимиотерапия; полиморфизм; *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP1A1*; *CYP2B6*; органотоксичность

## Для цитирования:

Вавилин В. А., Горева О. Б., Шебуняева Я. Ю., Макарова С. И., Войтко М. С., Гришанова А. Ю., Поспелова Т. И. Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):31–43. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43>. EDN: QMEJLP

Поступила: 15.02.2024. В доработанном виде: 27.02.2024. Принята к печати: 26.04.2024. Опубликовано: 15.05.2024.

## Interaction of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* and *CYP2B6* genes in the development of organotoxic effects of chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma

© Valentin A. Vavilin<sup>1</sup>, Olga B. Goreva<sup>1</sup>, Yana Yu. Shebunyaeva<sup>2</sup>, Svetlana I. Makarova<sup>1</sup>,  
Maria S. Voitko<sup>2</sup>, Alevtina Yu. Grishanova<sup>1</sup>, Tatiana I. Pospelova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — FSBSI "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> — FSBEI HE "Novosibirsk State Medical University" MOH Russia, Novosibirsk, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** Modern chemotherapy for Hodgkin lymphoma (HL) achieves long-term remissions in 80–85 % of patients. Some patients develop drug-related toxicity. Polymorphisms in drug-metabolizing cytochrome P450 (CYP) genes contribute to individual differences in the therapeutic and side effects of chemotherapy. In this regard, chemotherapy for HL in Russia has not been sufficiently studied.

**Objective.** To study the relationship between polymorphic variants of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1*, and *CYP2B6* and the development of organotoxic effects of HL therapy.

**Methods.** Polymorphic variants *CYP3A4* (rs4987161, rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* rs776746, *CYP1A1* (rs1048943, rs4646421), and *CYP2B6* (rs2279343) were determined by polymerase chain reaction with real-time detection. Their association with organotoxic complications was assessed by odds ratio and using Multifactorial Dimensionality Reduction (MDR).

**Results.** MDR analysis showed the significance of polymorphic variants of four genes for hepatotoxicity with the main contribution of *CYP1A1* rs464642. Synergism was observed for *CYP1A1* rs4646421 and *CYP2B6* rs227934 and *CYP2B6* rs227934 and *CYP3A5* rs776746, and antagonism was observed for *CYP1A1* rs4646421 and *CYP3A5* rs776746. The main contributor to cardiotoxicity was *CYP2B6* rs227934, which showed synergy with both *CYP1A1* variants. The main contribution to the development of anemia was made by *CYP3A5* rs776746, for which synergism with *CYP1A1* rs104894 was noted; for leukopenia — *CYP1A1* rs464642; for granulocytopenia — *CYP2B6* rs227934, antagonism with *CYP1A1* variants was noted; for thrombocytopenia — *CYP3A4* rs2740574, antagonism with *CYP3A5* rs776746 was observed.

**Conclusion.** The results show that different combinations of polymorphic variants of *CYP* genes are associated with different types of organotoxicity and that different genes make a major contribution.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma; program polychemotherapy; polymorphism; *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP1A1*; *CYP2B6*; organotoxicity

### For citations:

Vavilin VA, Goreva OB, Shebunyaeva YaYu, Makarova SI, Voitko MS, Grishanova AYU, Pospelova TI. Interaction of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* and *CYP2B6* genes in the development of organotoxic effects of chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(1):31–43. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43>. EDN: QMEJLP

**Received:** 15.02.2024. **Revision received:** 27.02.2024. **Accepted:** 26.04.2024. **Published:** 15.05.2024.

## Введение / Introduction

Лимфома Ходжкина (ЛХ) представляет собой злокачественную лимфопролиферативную опухоль, для которой патогномичны клетки Ходжкина и Березовского—Рида—Штернберга. В России показатель заболеваемости ЛХ ежегодно достигает 2,2 случаев на 100 тыс. населения [1], пик заболеваемости отмечается у лиц молодого трудоспособного возраста — 20–30 лет [2]. В настоящее время своевременно начатая программная химиотерапия (ХТ) ЛХ позволяет достигнуть ремиссию у 80–85 % больных [2]. Лечение осуществляется с применением 2–4 циклов ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) у пациентов с ранними стадиями (1–2 ст.) и 6–8 циклов BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин) у больных с распространенными стадиями заболевания (3–4 ст.) [3]. Несмотря на успехи в лечении больных ЛХ, актуальной проблемой остаётся развитие токсических осложнений применяемой ХТ [4], среди которых преобладают гепато-, кардио- и гематологическая токсичность [5].

Иницирующим событием в обретении лекарством токсических свойств часто является биотрансформация с участием цитохромов P450 (CYP) с образованием высокореакционноспособных (реактивных) метаболитов [6]. В то же время некоторые препараты для лечения онкологических заболеваний требуют активации ксенобиотик-метаболизирующими ферментами для проявления их противоопухолевого эффекта. Для лекарств, используемых в схемах химиотерапии ЛХ, показано участие нескольких CYP и других ферментов биотрансформации. В метаболизме этопозид (пролекарство) участвуют *CYP3A4* и *CYP3A5*, осуществляя О-деметилирование диметоксифенольного кольца с образованием этопозидкатехола, который под действием пероксидаз, таких как миелопероксидаза (МПО) или простагландин-эндопероксидазы 1/2 (PGTS1/2), окисляется до этопозидхинона. Эти метаболиты этопозид обладают более мощной инги-

бирующей активностью в отношении расщепления ДНК топоизомеразой 2 [7, 8].

Метаболизм циклофосфама осуществляют несколько изоферментов P450: *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и, с меньшим вкладом — *CYP2A6*, *CYP2C8* и *CYP2C19* [9].

Доксорубин, который является одним из основных цитостатических агентов в современных программах специфической терапии ЛХ, участвует в процессах ПОЛ с образованием свободных радикалов с последующим повреждением ДНК [10]. Так, доксорубин метаболизируется в печени при участии цитоплазматических NADPH-зависимых альдозоредуктаз (*AKR1B1*; EC 1.1.1.21), альдегидных (*AKR1A1*; EC 1.1.1.2) и карбонильных (*CBR1*; EC 1.1.1.184) редуктаз в активную форму — доксорубинол, обладающий выраженной противоопухолевой активностью [11]. Прямых доказательств участия цитохромов P450 в метаболизме доксорубина в доступной литературе мы не обнаружили, однако его способность конкурентно ингибировать активность декстрометорфан-О-деметилазы (селективна для *CYP2D6*) с  $K_i = 75 \text{ мкМ}$ , допускает такую возможность [12].

Большинство химиопрепаратов, используемых в терапии ЛХ, оказывают максимальное повреждающее действие на быстро делящиеся клетки как опухолевой, так и здоровой ткани с высокой регенеративной активностью, активируя процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Дисбаланс между интенсивностью продукции антиоксидантных ферментов и свободнорадикального окисления, а также уровнем функциональной активности системы антиоксидантной защиты, может стать причиной развития миелотоксичности [14]. Снижение уровня эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов приводит к повышению риска инфекционных и геморрагических осложнений, а также изменению сроков проведения очередного курса ПХТ или редуцированию дозы препаратов, уменьшая эффективность проводимой ХТ [13]. Анализ, выполненный *Rendic SP* и *Guengerich FP* в

2015 г., показал, что 75 % лекарств метаболизируются в печени, главным образом, цитохромами P450, при этом 90 % P450-зависимых реакций осуществляются 5 изоформами: P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, а наибольший вклад, составляющий не менее 46 %, вносят P450 3A [15]. Полиморфизм генов этих P450 может менять фармакокинетику лекарств таким образом, что концентрация выходит за пределы терапевтического интервала в область токсических величин. Другим его следствием является изменение соотношения активностей путей детоксикации и токсификации в пользу последних: возникновение дисбаланса и развитие токсичности.

Целью нашей работы являлось изучение связи полиморфных вариантов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* с развитием органотоксических эффектов вследствие терапии ЛХ.

### Методы / Methods

В исследовании приняли участие 122 пациента с ЛХ, установленной в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсированного лимфатического узла. Медиана возраста (с определением 25;75 перцентилей [3]) пациентов с ЛХ составила 35 лет (29; 44). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 129 от 30.11.2020 г.) Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение по программе ABVD получили 42 человека (34,4 %) с ранними стадиями, терапия по протоколам BEACOPP была проведена у 80 пациентов с распространёнными стадиями заболевания (65,6 %). Всем больным было выполнено определение показателей общего анализа крови (ОАК) и биохимического исследования (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза).

Оценку гепатотоксичности после проведения программной ХТ и варианта поражения паренхимы печени проводили согласно критериям тяжести поражения печени Национального института рака США (NCCN, 2003), опубликованных в клинических рекомендациях по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией (RUSSCO, 2020 г.).

Контроль функции сердца в процессе терапии выполняли в соответствии с практическими рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии [16]. Всем пациентам было проведено исследование ФВ (%) левого желудочка до и после проведения программной ХТ. Критерием наличия токсических осложнений ПХТ было снижение ФВ (%) левого желудочка более чем на

10 единиц от исходной величины и/или при абсолютном значении ниже 50 %. ЭХО-КГ проводили на аппарате HitachiF37 (HITACHI, Япония) в соответствии с общепринятым протоколом: исследование правых и левых отделов сердца в В- и М-режимах с расчётом основных показателей по формулам, приведённым в программном обеспечении аппарата.

Градации степеней гематологической токсичности устанавливали в соответствии с общими критериями шкалы оценки нежелательных явлений (CTCAEv5.0), включающую в себя 5 степеней, где 0 — отсутствие, 1 степень — незначительно выраженная, 2 степень — умеренно выраженная, 3 степень — тяжёлая и 4 степень — угрожающая жизни.

Полиморфные варианты *CYP3A4* (rs4987161, rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A1* (rs1048943, rs4646421), *CYP2B6* (rs2279343) определяли методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» (ООО «НПФ Синтол», Россия) на амплификаторе CFX96 Touch («Biorad Laboratories», США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Ассоциации полиморфных вариантов индивидуальных генотипов *CYP* с органотоксическими осложнениями определяли по величине отношения шансов (ОШ), а влияние взаимодействия генотипов на эти состояния оценивали с помощью метода Multifactorial Dimensionality Reduction (MDR). MDR-анализ, по имеющимся в литературе данным, может обеспечить лучший, по сравнению с логистической регрессией, клинический прогноз результатов фармакогенетически обоснованного лечения [9]. Метод MDR реализован в программном обеспечении MDR (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). Следует отметить, что программное обеспечение метода MDR позволяет построить дендрограмму или граф и таким образом визуализировать рассматриваемые ген-генные взаимодействия, а также оценить характер этих взаимодействий (synergy, additive, redundancy) и их силу (доля вклада в энтропию = суммарная характеристика факторов, влияющих на достижение нового состояния, в данном контексте тот или иной вид токсичности). В нашей работе данные, полученные с использованием метода MDR при анализе взаимодействия полиморфных локусов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков, ассоциированных с развитием органотоксичности, представлены в виде графов. Цветовую интерпретацию взаимодействия использовали так, как это описано [17]. Красный цвет — выраженный синергизм, оранжевый — умеренный синергизм, синий — выраженный антагонизм, зелёный — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие.

Статистический анализ данных проведён с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Для определения нормальности распределения изучаемых данных использовали метод Колмогорова—Смирнова. При

распределении показателя, отличном от нормального, полученные результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 — 25 %, Q3 — 75 %. Для вычисления порогового значения уровня доз цитостатических препаратов, с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза в отношении развития токсичности, использовали метод построения ROC-кривых. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели:

$$\text{Cut-off} = \max (\text{Se} + \text{Sp}).$$

Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность—специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равняется 1. Критерием статистической достоверности был уровень  $p < 0,05$ .

## Клинико-лабораторные показатели органотоксичности / Clinical and laboratory indicators of organotoxicity

### 1.1. Гепатотоксичность / Hepatotoxicity

Оценка биохимических показателей печёночной токсичности, характеризующих цитолитические (АЛТ, АСТ, ЛДГ) и холестатические эффекты (общий билирубин, ЩФ, ГГТП), выявила их возрастание с увеличением числа курсов как для АВВД, так и для ВЕАСОРР-терапии, а также косо-вертикального размера правой доли и вертикального размера левой доли, измеренных с помощью УЗИ. Все показатели были более выражены при ВЕАСОРР-терапии и соответствовали 2- и 3-й степени токсичности на всех этапах терапии (табл. 1). По завершении программной ХТ гепатотоксичность была зарегистрирована у 80,3 % больных ЛХ.

РОС-анализ развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина с увеличением кумулятив-

Таблица 1

Показатели печёночной токсичности после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ

Table 1

Indicators of liver toxicity after 1, 4 and 6 courses of program chemotherapy

| Показатель                                                                                                                                                                                      | Группа больных ЛХ после проведения ПХТ АВВД (n = 42) |                      |                      | Группа больных ЛХ после проведения ПХТ ВЕАСОРР (n = 80) |                     |                        | Степень достоверности (p < 0,05)                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | 1 курс                                               | 4 курса              | 6 курсов             | 1 курс                                                  | 4 курс              | 6 курс                 |                                                                      |
| ЩФ (ед/л)                                                                                                                                                                                       | 61<br>(56;70)                                        | 68<br>(63;80)        | 72,5<br>(70,5;78)    | 87<br>(72;104,5)                                        | 104<br>(89;128)     | 119<br>(106;150)       | $p_{1-1} < 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} < 0,000001$ |
| Общий билирубин (мкмоль/л)                                                                                                                                                                      | 6,32<br>(5,1;7,9)                                    | 8,08<br>(6,72;10,6)  | 9,45<br>(8,15;13)    | 9,45<br>(7,15;13,1)                                     | 14,5<br>(9,7;18,8)  | 16,22<br>(12;22,7)     | $p_{1-1} = 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000097$ |
| ГГТП (ед/л)                                                                                                                                                                                     | 27,1<br>(21,2;38,9)                                  | 43,75<br>(34,8;50,3) | 43,75<br>(40,2;70,1) | 44,6<br>(33,65;61,4)                                    | 75,3<br>(60;100)    | 108,4<br>(76,72;136,6) | $p_{1-1} = 0,000005$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000001$ |
| АСТ (ед/л)                                                                                                                                                                                      | 23,75<br>(18,3;30,6)                                 | 38,25<br>(30;43,4)   | 40,65<br>(38,1;59,3) | 39,29<br>(28,5;55,5)                                    | 66,8<br>(51,4;85,6) | 94,7<br>(70,9;117,7)   | $p_{1-1} = 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000006$ |
| АЛТ (ед/л)                                                                                                                                                                                      | 26,4<br>(20,8;34,2)                                  | 41,9<br>(33,9;51,4)  | 49,6<br>(39,6;73,5)  | 45,15<br>(32,55;61)                                     | 78,1<br>(58,6;99,1) | 104,95<br>(76,3;129,7) | $p_{1-1} = 0,000002$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000012$ |
| ЛДГ (ед/л)                                                                                                                                                                                      | 280<br>(243;337)                                     | 349,5<br>(287;392)   | 401<br>(291;444)     | 456,5<br>(361,5;522,5)                                  | 530<br>(414;637)    | 622<br>(485;729)       | $p_{1-1} < 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000006$ |
| КВР ПД (мм)                                                                                                                                                                                     | 147<br>(144;151)                                     | 152<br>(149;157)     | 157,5<br>(153;163)   | 156,5<br>(150,5;169,5)                                  | 167<br>(158;179)    | 175,5<br>(165;186)     | $p_{1-1} < 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000047$ |
| ВР ЛД (мм)                                                                                                                                                                                      | 58<br>(55;60)                                        | 62<br>(58;65)        | 66,5<br>(61;69)      | 64<br>(60,5;72)                                         | 73<br>(67;79)       | 78<br>(71;85)          | $p_{1-1} < 0,000001$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,000042$ |
| Примечание: p — уровни значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни.<br>Note: p is the significance levels of differences between groups according to the Mann–Whitney criterion. |                                                      |                      |                      |                                                         |                     |                        |                                                                      |



Таблица 2

ROC-анализ риска развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина с увеличением кумулятивной дозы лекарств

Table 2

ROC analysis of the risk of developing hepatotoxicity in patients with Hodgkin lymphoma with increasing cumulative dose of drugs

| Лекарственный препарат         | Показатели статистической модели |       |       |                                                         |
|--------------------------------|----------------------------------|-------|-------|---------------------------------------------------------|
|                                | Отрезное значение                | Se, % | Sp, % | Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95 % ДИ), значение $p$ |
| Кумулятивная доза этопозида    | $\geq 487,5$ мг                  | 97,0  | 86,0  | $0,669 \pm 0,060$ (0,550–0,787), $p = 0,01$             |
| Кумулятивная доза циклофосфида | $\geq 3009,50$ мг                | 98,6  | 86,7  | $0,745 \pm 0,064$ (0,620–0,870), $p = 0,003$            |

Примечания: Логистическая регрессионная модель считалась достоверной при значении  $p$  статистики Колмогорова–Смирнова менее 0,05, значении площади под кривой ROC более 0,50 и показателей Se (чувствительность) и Sp (специфичность) более 60 %.

Notes: The logistic regression model was considered significant if the  $p$  value of the Kolmogorov–Smirnov statistic was less than 0.05, the area under the ROC curve was more than 0.50, and Se (sensitivity) and Sp (specificity) were more than 60 %.

ной дозы лекарств показал, что риск развития статистически значимого повышения уровня лабораторных маркеров гепатотоксичности повышается при кумуляции дозы этопозида  $\geq 487,5$  мг и циклофосфида  $\geq 3009,5$  мг при проведении программной ПХТ по протоколу BEACOPP (табл. 2).

1.2. Кардиотоксичность / Cardiotoxicity

В качестве показателя кардиотоксичности анализировали изменения функции выброса левого желудочка. Результаты показывают статистически значимое снижение этого показателя несмотря на то, что медианные значения ФВЛЖ (%) в указанных группах больных оставались в пределах нормальных значений (табл. 3).

Анализ связи суммарных доз цитостатических препаратов со снижением показателя ФВЛЖ (%) у больных ЛХ по Спирмену выявил статистически значимую слабую или умеренную положительную связь. Для этопозида: после 1 курса ПХТ  $r = 0,25$  ( $p = 0,02$ ), после 4 курсов  $r = 0,23$  ( $p = 0,03$ ), после 6 курсов  $r = 0,31$  ( $p = 0,02$ ). Для циклофосфида: после 1 курса  $r = 0,25$  ( $p = 0,023$ ), после 4 курсов  $r = 0,23$  ( $p = 0,032$ ) и после 6 курсов ПХТ  $r = 0,32$  ( $p = 0,02$ ).

1.3. Гематологическая токсичность / Hematological toxicity

Выраженность гематологической токсичности у пациентов после ПХТ определяли по показателям общего клинического анализа периферической крови (табл. 4). Можно видеть, что значения всех показателей снижались с увеличением проведённых курсов ПХТ и имели значимо более низкие значения в каждом сравнении для программы BEACOPP (за исключением тромбоцитопении после 6 курсов терапии).

2. Ассоциации полиморфных вариантов CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1 и CYP2B6 с развитием органотоксичности после химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина / Associations of polymorphic variants of CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1 and CYP2B6 with the development of organotoxicity after chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma

Согласно имеющимся в литературе данным, в метаболизме применяемых в терапии ЛХ лекарств, за исключением блеомицина, участвует широкий спектр изоферментов цитохрома P450. Для нашего исследования были отобраны гены CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1

Таблица 3

Медианные значения ФВЛЖ (%) в группах пациентов с ЛХ до и после проведения программ ПХТ ABVD и BEACOPP

Table 3

Median values of LVEF (%) in groups of patients with HL before and after the ABVD and BEACOPP chemotherapy programs

| Группа пациентов с ЛХ | ФВЛЖ (%) до проведения ПХТ | ФВЛЖ (%) после проведения ПХТ | $p$           |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------|
| ABVD, $n = 42$        | 69 (66;70)                 | 66 (64;69)                    | $p = 0,00009$ |
| BEACOPP, $n = 80$     | 69 (65;72)                 | 66,3 (64;70)                  | $p = 0,02$    |

Примечания: указаны медианные значения ФВЛЖ (%), в скобках — 25;75 перцентили;  $p$  — уровень значимости различий согласно критерию Манна–Уитни.

Notes: the median values of LVEF are indicated (%), in brackets — 25;75 percentiles;  $p$  — level of significance of differences according to the Mann–Whitney test.

Таблица 4

Показатели общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по схемам ABVD и BEACOPP

Table 4

Indicators of general clinical blood analysis in patients with HL after 1, 4 and 6 courses of PCT according to the ABVD and BEACOPP regimens

| Показатель                     | Группа пациентов с ЛХ после проведения ABVD (n = 42) |                    |                    | Группа пациентов с ЛХ после проведения BEACOPP (n = 80) |                    |                    | p                                                                 |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                | После 1 курса ПХТ                                    | После 4 курсов ПХТ | После 6 курсов ПХТ | После 1 курса ПХТ                                       | После 4 курсов ПХТ | После 6 курсов ПХТ |                                                                   |
| Гемоглобин (г/л)               | 122 (114;128)                                        | 114 (102;120)      | 100 (94;112)       | 110,5 (96;118,5)                                        | 96 (85;106)        | 87,5 (78;99)       | $p_{1-1} = 0,00008$<br>$p_{4-4} = 0,000002$<br>$p_{6-6} = 0,001$  |
| Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)  | 5,19 (4,1;6,28)                                      | 2,8 (2,03;3,97)    | 2,1 (0,87;3,0)     | 2,88 (2,05;5,35)                                        | 1,1 (0,8;2,1)      | 0,79 (0,43;1,09)   | $p_{1-1} = 0,0003$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,0002$  |
| Нейтрофилы ( $\times 10^9$ /л) | 2,61 (1,8;4,06)                                      | 1,65 (0,81;2,2)    | 1,13 (0,22;1,66)   | 1,16 (0,73;2,9)                                         | 0,3 (0,11;0,92)    | 0,1 (0,0;0,57)     | $p_{1-1} = 0,00002$<br>$p_{4-4} < 0,000001$<br>$p_{6-6} = 0,0001$ |
| Тромбоциты ( $\times 10^9$ /л) | 253 (195;279)                                        | 191,5 (147,4;220)  | 133,5 (77;187)     | 166 (116;216)                                           | 114 (83;164)       | 99,5 (60;133)      | $p_{1-1} = 0,0002$<br>$p_{4-4} = 0,00001$<br>$p_{6-6} = 0,07$     |

Примечание: p — уровень значимости различий в соответствии с критерием Манна–Уитни.  
Note: p — level of significance of differences in accordance with the Mann–Whitney test.

и *CYP2B6*. Частота встречаемости исследованных полиморфных вариантов этих генов у больных ЛХ представлена в табл. 5. Анализ соответствия полученных частот встречаемости генотипов равновесию Харди–Вайнберга выявил значимое отклонение только для *CYP2B6* (табл. 5).

Оценка ассоциаций полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* с гепато-, кардио- и гематологической токсичностью посредством расчёта отношений шансов не выявила статистически значимых связей (данные не представлены).

В ряде работ показано, что статистические методы, учитывающие взаимодействие изучаемых признаков, в том числе Multifactorial Dimensionality Reduction (MDR), являются более чувствительными и дают более точную оценку связи [9].

Результаты MDR-анализа взаимодействия полиморфных вариантов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии гепатотоксичности у больных ЛХ после химиотерапии представлены на рис. 1. MDR-анализ показал вклад четырёх полиморфных вариантов в развитие гепатотоксичности: x5(*CYP1A1* C6310T rs4646421), признак с наиболее сильным влиянием, подавляет x3 (*CYP3A4*\_3 A/G rs2740574) и x4(*CYP3A4*\_3 A/G rs2740574), тогда как x7 (*CYP2B6* A/G Lys262Arg rs2279343) усиливает влияние x5 и x4. Вклад в развитие гепатотоксичности этих признаков не велик (от 0,03 до 1,13 %) (рис. 1).

Из исследованных полиморфизмов для кардиотоксичности имеют значение 4 признака, причём общими

для кардио- и гепатотоксичности являются *CYP1A1* rs4646421, *CYP2B6* rs2279343 и *CYP3A4* rs2740574 (рис. 2). Так же, как и в случае гепатотоксичности, *CYP2B6* rs2279343 усиливает влияние других полиморфизмов, а *CYP1A1* rs4646421 уменьшает их влияние, хотя и с меньшим вкладом, чем для гепатотоксичности.

Результаты MDR-анализа взаимодействия полиморфных вариантов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии гематологической токсичности у больных ЛХ после химиотерапии представлены на рис. 3.

Для развития анемии из исследованных полиморфизмов имеют значение 4 признака: *CYP3A4* rs2740574, *CYP3A5* rs776746, *CYP1A1* rs1048943, *CYP2B6* rs2279343. Главное влияние имеет признак *CYP3A5* rs776746. Позитивно взаимодействуют *CYP3A5* rs776746 и *CYP1A1* rs1048943 (рис. 3А). На развитие лейкопении оказывают влияние признаки *CYP1A1* rs4646421, *CYP1A1* rs1048943 и *CYP2B6* rs2279343, взаимно ослабляющие влияние друг друга (рис. 3Б). На развитие гранулоцитопении влияют признаки *CYP1A1* rs4646421, *CYP1A1* rs1048943, *CYP2B6* rs2279343, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях (рис. 3В). Главный эффект принадлежит признаку *CYP2B6* rs2279343. Для развития тромбоцитопении из исследованных полиморфизмов имеют значение признаки *CYP3A4* rs2740574, *CYP3A5* rs776746, *CYP1A1* rs1048943, причём *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746 находятся в антагонистических взаимоотношениях. Главное влияние имеет признак *CYP3A4* rs2740574 (рис. 3Г).

Таблица 5

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов CYP у больных ЛХ

Table 5

The frequency of occurrence of polymorphic variants of CYP genes in patients with LH

| Полиморфизм гена    | Генотипы                          |                        |                                    | p      |
|---------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
|                     | Гомозигота (вариантная),<br>n (%) | Гетерозигота,<br>n (%) | Гомозигота (референсная),<br>n (%) |        |
| CYP3A4 (rs4987161)  | 0 (0)                             | 0 (0)                  | 122 (100)                          | 0,930  |
| CYP3A4 (rs28371759) | 0 (0)                             | 0 (0)                  | 122 (100)                          | 0,930  |
| CYP3A4 (rs2740574)  | 113 (92,6)                        | 9 (7,4)                | 0 (0)                              | 0,936  |
| CYP3A5 (rs776746)   | 110 (90,2)                        | 12 (9,8)               | 0 (0)                              | 0,941  |
| CYP1A1 (rs1048943)  | 0 (0)                             | 9 (7,4)                | 113 (92,6)                         | 0,936  |
| CYP1A1 (rs4646421)  | 2 (1,6)                           | 28 (23)                | 92 (75,4)                          | 0,977  |
| CYP2B6 (rs2279343)  | 8 (6,6)                           | 114 (93,4)             | 0 (0)                              | 0,0000 |

Примечание: в расчётах использовали двусторонний критерий уровня значимости.  
Note: a two-tailed significance level test was used in the calculations.

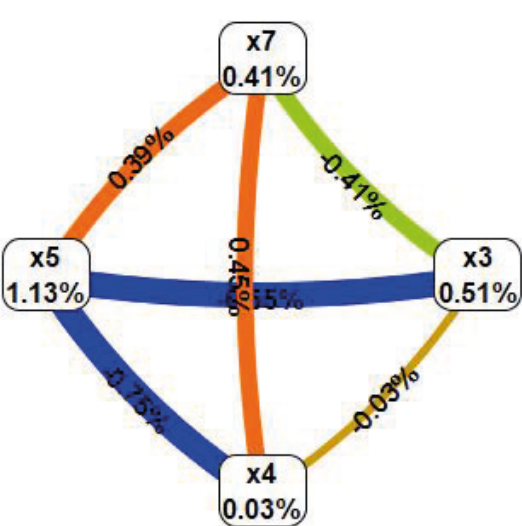


Рис. 1. Граф взаимодействия полиморфных вариантов генов CYP в развитии гепатотоксичности  
Fig. 1. Graph of interaction of polymorphic variants of CYP genes in the development of hepatotoxicity

Примечания: Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена CYP в развитие токсичности. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: красный — выраженный синергизм, оранжевый — умеренный синергизм, синий — выраженный антагонизм, зелёный — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии. x3 — CYP3A4 rs2740574; x4 — CYP3A5 rs776746; x5 — CYP1A1 rs4646421; x7 — CYP2B6 rs2279343.  
Notes: The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the CYP gene to the development of toxicity. The lines between nodes are information about the effects of interaction. Color interpretation of the interaction: red — pronounced synergism, orange — moderate synergism, blue — pronounced antagonism, green — moderate antagonism, brown — additive interaction. The strength and direction of interactions are represented in % entropy. x3 — CYP3A4 rs2740574; x4 — CYP3A5 rs776746; x5 — CYP1A1 rs4646421; x7 — CYP2B6 rs2279343

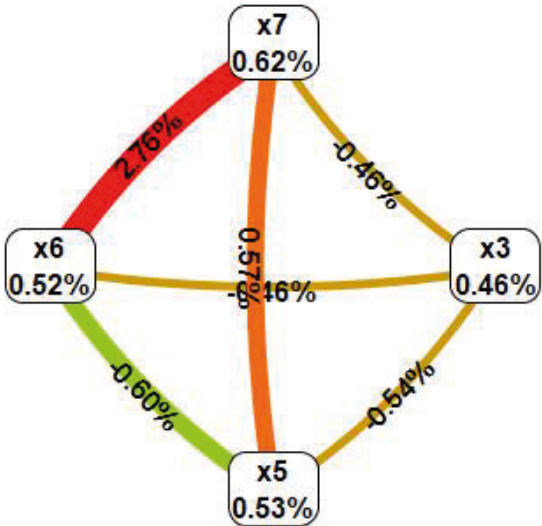
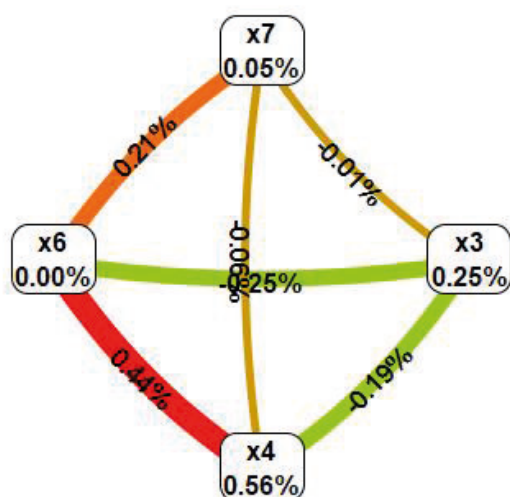
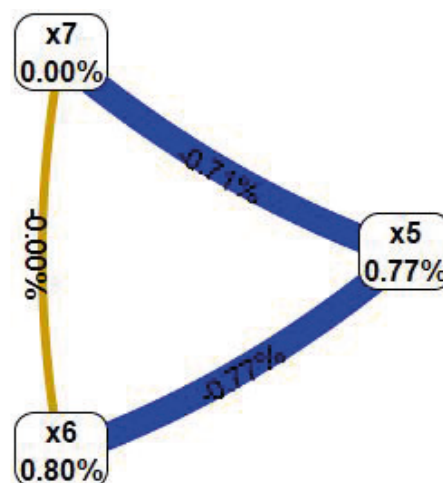


Рис. 2. Граф взаимодействия полиморфных вариантов генов CYP в развитии кардиотоксичности  
Fig. 2. Graph of interaction of polymorphic variants of CYP genes in the development of cardiotoxicity

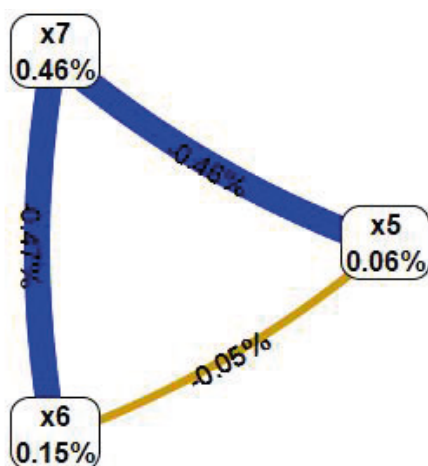
Примечания: Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена CYP в развитие токсичности. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: красный — выраженный синергизм, оранжевый — умеренный синергизм, зелёный — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии. x3 — CYP3A4 rs2740574; x5 — CYP1A1 rs4646421; x6 — CYP1A1 rs1048943, x7 — CYP2B6 rs2279343.  
Notes: The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the CYP gene to the development of toxicity. The lines between nodes are information about the effects of interaction. Color interpretation of the interaction: red — pronounced synergism, orange — moderate synergism, green — moderate antagonism, brown — additive interaction. The strength and direction of interactions are represented in % entropy. x3 — CYP3A4 rs2740574; x5 — CYP1A1 rs4646421; x6 — CYP1A1 rs1048943, x7 — CYP2B6 rs2279343



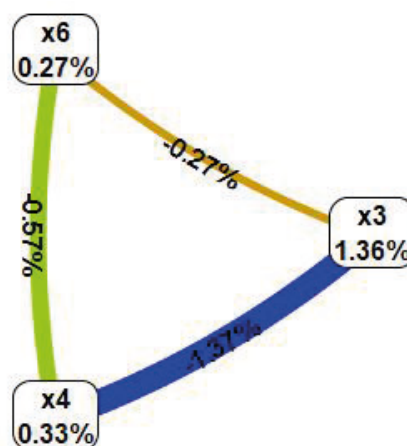
А. Анемия



Б. Лейкопения



В. Гранулоцитопения



Г. Тромбоцитопения

**Рис. 3.** Граф взаимодействия полиморфных вариантов генов *CYP* в развитии анемии после 1 курса химиотерапии (А), лейкопении (Б), гранулоцитопении (В) и тромбоцитопении (Г)

**Fig. 3.** Graph of the interaction of polymorphic variants of *CYP* genes in the development of anemia after 1 course of chemotherapy (A), leukopenia (B), granulocytopenia (C) and thrombocytopenia (D)

*Примечания:* Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена *CYP* в развитие токсичности. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: красный — выраженный синергизм, оранжевый — умеренный синергизм, синий — выраженный антагонизм, зелёный — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии. x3 — *CYP3A4* rs2740574; x4 — *CYP3A5* rs776746; x5 — *CYP1A1* rs4646421; x6 — *CYP1A1* rs1048943; x7 — *CYP2B6* rs2279343.  
*Notes:* The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the *CYP* gene to the development of toxicity. The lines between nodes are information about the effects of interaction. Color interpretation of the interaction: red — pronounced synergism, orange — moderate synergism, blue — pronounced antagonism, green — moderate antagonism, brown — additive interaction. The strength and direction of interactions are represented in % entropy. x3 — *CYP3A4* rs2740574; x4 — *CYP3A5* rs776746; x5 — *CYP1A1* rs4646421; x6 — *CYP1A1* rs1048943; x7 — *CYP2B6* rs2279343



## Обсуждение / Discussion

Терапевтический и побочные эффекты, как проявления лекарственного воздействия, зачастую тесно связаны друг с другом в полихимиотерапии онкозаболеваний [18]. Эту связь можно рассматривать как проявление зависимости «доза—ответ». Химиотерапия лимфомы Ходжкина позволяет добиться ремиссии у более чем 80 % больных [2], но также сопровождается развитием органотоксических реакций [4]. В нашем исследовании показано для гепатотоксичности, что риск статистически значимого повышения её лабораторных маркеров повышается при кумуляции дозы этопозиды  $\geq 487,5$  мг и циклофосфида  $\geq 3009,5$  мг при проведении терапии по протоколу BEACOPP.

Индивидуальные особенности пациента, «факторы хозяина», являются другой важной стороной связи терапевтических и побочных эффектов. Показано, что достижение терапевтического эффекта в популяции на уровне 60 % уже приводит к проявлениям побочных эффектов в «чувствительной» субпопуляции. В отличие от терапевтических эффектов, в побочные реакции, как правило, вовлечено большее количество молекулярных мишеней и биохимических процессов [19]. Полиморфизм генов, кодирующих цитохромы P450, может выступать в качестве фактора, с которым связаны эти реакции, так как в метаболизме лекарств, применяемых в схемах химиотерапии лимфомы Ходжкина ABVD и BEACOPP участвует большое количество цитохромов P450 [3].

Вклад индивидуальных цитохромов P450 является разным для разных лекарств. Показано, что метаболизм винкристина и винбластина осуществляется главным образом CYP3A5 и, в существенно меньшей степени, CYP3A4 [20, 21]; дакарбазина и прокарбазина — CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, где главный вклад вносит CYP1A2 [22]; этопозид — CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A5 [23]; циклофосфида — CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C18, 2C19, 3A4 и 3A5, среди которых главную роль играет CYP2B6 [24].

Для доксорубина в доступной литературе нет прямых комплексных доказательств участия цитохромов P450 в его метаболизме, включающих сведения об образовании продукта метаболизма, анализ конкурентных взаимоотношений доксорубина в метаболизме с селективными субстратами изоформ CYP, подавление активности его метаболизма селективными ингибиторами или моноклональными антителами к CYP, корреляционный анализ активности микросом с содержанием в них изоформ CYP, метаболизм этого лекарства индивидуально экспрессированными CYP, как это сделано для описанных выше лекарств. Результаты *Guellac CL, et al*, 1993 о конкурентном ингибировании доксорубином активности декстрометорфан-О-деметилазы (селективна для CYP2D6) с  $K_i = 75$  мкМ допускают такую возможность [12], но противоречат результатам *Masek V, et al.*, 2011. Эти авторы показали, что из 9 изоферментов (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4) наиболее чувствительным к ингибированию метаболизма селективных для этих цитохромов субстратов оказался CYP2B6 — снижение до 60 % от контроля в области терапевтически достижимых концентраций (до 18 мкМ). Однако анализ типа ингибирования показал, что для всех цитохромов оно было неконкурентным, то есть доксорубин не является их субстратом [25].

В контексте неопределённости в идентификации CYP3A4 как цитохрома, метаболизирующего доксорубин, уместны будут сведения о том, что его структурный аналог метоксиморфолин-доксорубин метаболизируется исключительно CYP3A4 с образованием главного метаболита с противоопухолевой активностью, но не CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A5 [26].

В настоящем исследовании была проведена оценка полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в метаболизме лекарств, используемых в схемах ПХТ лимфомы Ходжкина. Результаты MDR-анализа показали, что вклад различных полиморфных вариантов CYPs меняется для разных видов органотоксичности. В основе этих различий лежит, очевидно, тканеспецифичная экспрессия цитохромов P450, что подразумевает различия в их составе, соотношении и количестве в разных органах и тканях. Печень, выполняющая функцию детоксикации, имеет максимальный набор и содержание цитохромов [6, 15].

В сердце млекопитающих и человека также выявлено значительное количество изоферментов: CYP1A1/2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6/7, CYP2C8/9, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP2R, CYP2S, CYP2U, CYP3A4, CYP4A1/2, CYP4B, CYP4F12 и CYP11B2 [27], что свидетельствует о важной роли цитохромов P450 в сердечно-сосудистой системе. Однако о функции конкретных изоферментов CYP в метаболизме сердца известно немного.

Гемопозитические стволовые и прогениторные клетки имеют минимальный набор цитохромов P450. В двух исследованиях было показано присутствие мРНК и белков только цитохромов P450 1B1 и 2E1 в CD34+ гемопозитических стволовых и клетках-предшественниках и отсутствие P450 3A4/7 и P450 2C9 [28, 29]. На более поздних стадиях дифференцировки и в клетках периферической крови количество экспрессируемых цитохромов P450 возрастает. В лимфоцитах и моноцитах экспрессируются CYP1A1, CYP1B1, CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 [30].

В целом, тканеспецифичная экспрессия изоферментов CYP указывает на то, что метаболизм лекарств может происходить в этих органах и тканях, потенциально влияя на фармакологическую эффективность или побочные эффекты лекарств.

MDR-анализ показал для гепатотоксичности значение полиморфных вариантов четырёх генов с главным вкладом CYP1A1 rs4646421. Синергизм наблю-

дался для *CYP1A1* rs4646421 и *CYP2B6* rs227934, *CYP2B6* rs227934 и *CYP3A5* rs776746, антагонизм — для *CYP1A1* rs4646421 и *CYP3A5* rs776746. В кардиотоксичность главный вклад вносил *CYP2B6* rs227934, который проявлял синергизм с обоими вариантами *CYP1A1*. В развитие анемии основной вклад вносил *CYP3A5* rs776746, для которого отмечен синергизм с *CYP1A1* rs104894; для лейкопении — *CYP1A1* rs464642, гранулоцитопении — *CYP2B6* rs227934, отмечен антагонизм с вариантами *CYP1A1*; для тромбоцитопении — *CYP3A4* rs2740574, наблюдается антагонизм с *CYP3A5* rs776746.

Поскольку экспрессия *CYP1A1* в печени в физиологических условиях находится на низком уровне, возникает вопрос, почему его полиморфный вариант получил большое значение среди других? Ответ, по-видимому, заключается в способности самих лекарств, входящих в схемы ПХТ, индуцировать экспрессию отдельных *CYP*. Так, доксорубин, индуцирует в клетках кардиомиоцитов H9c2 *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP2B2*, *CYP2E1*, и *CYP2J3* [31].

Кроме того, цитохромы P450 участвуют в метаболизме большого количества эндогенных соединений, что, безусловно, имеет значение в процессах развития токсичности [32]. Так, в исследовании группы *Aghazadeh-Habashi A, et al.*, 2017 отмечено, что увеличение риска развития кардиотоксических эффектов при применении некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (рофекоксиба) может быть связано с изменением баланса 20-НЕТЕ/ЕЕТ — физиологически активных метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся с участием подсемейств *CYP4A*, *CYP4F*, *CYP2C*, *CYP2J* [33].

Как указывалось выше, экспрессионный профиль *CYP* в стволовых и прогениторных гемопоэтических клетках включает лишь *CYP1B1* и *CYP2E1*. Тем не менее, *MDR*-анализ показывает, пусть и низкий, вклад в разные виды гематологической токсичности цитохромов 450, не экспрессируемых в этих клетках, но участвующих в метаболизме используемых в ПХТ лекарств. По-видимому, процессы распределения продуктов метаболизма лекарств из основных метаболизирующих органов, прежде всего печени, обеспечивают достижение достаточных концентраций.

Сведений об ассоциации полиморфных вариантов *CYP* с органотоксичностью в результате химиотерапии лимфомы Ходжкина мы не обнаружили (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), однако представлены работы о такой ассоциации у больных неходжкинскими лимфомами и другими онкозаболеваниями. Так, в работе [34] наилучшая модель ген–ген взаимодействий в прогнозировании гематотоксичности 2–4 степени включала *CYP2C19\*2*, *CYP2B6* 785A>G и 516 G>T (а в достижении терапевтического ответа — *CYP2C19\*2*, *CYP2B6* 785A>G и *CYP3A5\*3*). Результаты показали, что генотипы *CYP2B6*, приводящие к снижению скорости 4-гидроксилирования циклофосамида, содержащие аллели *CYP2B6* 516T

и *CYP2B6* 785G, имеют более низкий риск развития гематологической токсичности 2–4 степени.

В целом, результаты исследования позволяют сделать вывод об участии полиморфных вариантов *CYP3A4* rs2740574, *CYP3A5* rs776746, *CYP1A1* rs1048943, *CYP1A1* rs4646421 и *CYP2B6* rs2279343 в развитии органотоксических реакций при полихимиотерапии ЛХ. Главный вклад, в зависимости от органа, вносят полиморфные варианты разных генов: *CYP1A1* rs4646421 — для гепатотоксичности, *CYP2B6* rs227934 — для кардиотоксичности, *CYP3A5* rs776746 — анемии, *CYP1A1* rs464642 — лейкопении, *CYP2B6* rs227934 — гранулоцитопении, *CYP3A4* rs2740574 — тромбоцитопении. Необходим дальнейший поиск ассоциаций полиморфных вариантов других генов цитохромов P450, участвующих в метаболизме химиопрепаратов, для выявления пациентов с высоким риском формирования побочных реакций уже в дебюте заболевания до проведения специфической терапии. Персонализированный подход с учётом генетических особенностей метаболизма цитостатических агентов поможет не только сохранить высокую эффективность проводимой терапии, но и минимизировать риски возникновения тяжёлых последствий лечения, сохранить высокое качество жизни и избежать ранней инвалидизации больных ЛХ.

### Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, не был учтён вклад таких факторов, как полиморфные варианты *GSTP1* и *GSTT1* (глутатионS-трансферазы P1 и T1), и *ABCB1* (белок-транспортер MDR1), участвующих во 2-й фазе метаболизма и транспорте этих лекарств. Во-вторых, увеличение размера выборки может увеличить статистическую значимость анализа связи лекарств (этопозида и циклофосамида) с проявлениями гематологической токсичности. В-третьих, отсутствие контрольной группы в нашем исследовании лишило возможности интерпретировать отклонение от ожидаемого РХВ распределения генотипов *CYP2B6* (rs2279343) на основе собственных данных.

### Заключение / Conclusion

Впервые представлены данные об ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *3A4*, *3A5* и *2B6* с гепато-, кардио- и гематотоксичностью в результате химиотерапии лимфомы Ходжкина. Результаты показывают, что с разными видами органотоксичности ассоциированы различные комбинации полиморфных вариантов генов *CYP*, и разные гены вносят основной вклад. Тканеспецифичная экспрессия *CYP* и особенности эндогенного метаболизма органов, по-видимому, определяют наблюдаемое перераспределение роли изоформ P450 в развитии токсичности.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ****Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в процессе подготовки рукописи.

**Участие авторов**

*Вавилин В. А.* — концепция исследования, интерпретация результатов, написание драфта рукописи; *Горева О. Б.* — выполнение работ по генотипированию, составление базы данных, расчёты отношений шансов; *Шебуняева Я. Ю.* — курация пациентов, сбор и анализ клинических данных, составление базы данных; *Макарова С. И.* — MDR-анализ результатов; *Войтко М. С.* — статистическая обработка клинических результатов; *Гришанова А. Ю.* — интерпретация результатов, редактирование рукописи; *Поспелова Т. И.* — концепция исследования, интерпретация результатов, окончательная редакция рукописи.

**Финансирование**

Исследование выполнено в рамках ГЗ ААА-А-А15-115120910171-1 НГМУ Минздрава России (работы по клиническому и клинико-лабораторному описанию пациентов) и ГЗ № 122032200236-1 ФИЦ ФТМ (работы по генотипированию полиморфных вариантов CYP) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного грантом Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2021-691).

**ADDITIONAL INFORMATION****Conflict of interests**

The authors declare that there is no conflict of interest in the preparation of the manuscript..

**Authors' participation**

*Vavilin VA* — research concept, interpretation of results writing a draft manuscript; *Goreva OB* — performing genotyping work, compiling a database, calculating odds ratios; *Shebunyaeva YaYu* — patient supervision, collection and analysis of clinical data, database compilation; *Makarova SI* — MDR-analysis of results; *Voitko MS* — statistical processing of clinical results; *Grishanova AY* — interpretation of results, editing of the manuscript; *Pospelova TI* — study concept, interpretation of results, final revision of the manuscript.

**Funding**

The study was carried out within the framework of the State Budget AAAA-A15-115120910171-1 of the NSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (work on the clinical and clinical-laboratory description of patients) and the State Order No. 122032200236-1 of the FRC FTM (work on the genotyping of polymorphic variants of CYP) using the equipment of the Center for Common Use "Proteomic Analysis", supported by a grant from the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-691).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ****Вавилин Валентин Андреевич**

*Автор, ответственный за переписку*

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИМББ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Российская Федерация  
e-mail: valentin.vavilin@frcftm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>

**Горева Ольга Борисовна**

к. б. н., с. н. с. НИИМББ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-9176>

**Шебуняева Яна Юрьевна**

Аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-1385>

**ABOUT THE AUTHORS****Valentin A. Vavilin**

*Corresponding author*

PhD, Cand. Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, director of IMBB FRC FTM, Novosibirsk, Russian Federation  
e-mail: valentin.vavilin@frcftm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>

**Olga B. Goreva**

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior researcher of IMBB FRC FTM, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-9176>

**Yana Yu. Shebunyaeva**

Graduate student of the Department of therapy, hematology and transfusiology FSBEI HE NSMU MOH Russia, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-1385>



### Макарова Светлана Ивановна

д. б. н., доцент, с. н. с. НИИМББ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9531-2717>

### Войтко Мария Сергеевна

к. м. н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-4011>

### Гришанова Алевтина Юрьевна

д. б. н., профессор, руководитель лаборатории биохимии чужеродных соединений НИИМББ ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5894-1159>

### Поспелова Татьяна Ивановна

д. м. н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

### Svetlana I. Makarova

PhD, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor, Senior Researcher of IMBB FRC FTM, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9531-2717>

### Mariya S. Voitko

PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of therapy, hematology and transfusiology FSBEI HE NSMU MOH Russia, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-4011>

### Alevtina Yu. Grishanova

PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Biochemistry of Xenobiotics of IMBB FRC FTM, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5894-1159>

### Tatiana I. Pospelova

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, FSBEI HE NSMU MOH Russia, Novosibirsk, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

## Список литературы / References

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. — М.: ООО «ГРУППАРЕМЕДИУМ»; 2021. [Demina EA. Rukovodstvo po lecheniyu limfomy Khodzhhkina. Moscow: ООО «GRUPPA REMEDIUM»; 2021. (In Russ.).]
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):978-989. doi: 10.1002/ajh.25856.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. / под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. — М.: Буки Веди; 2018. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Ed by: Poddubnoi IV, Savchenko VG. Moscow. Buki Vedi; 2018. (In Russ.).]
4. Даниленко А.А. Отдалённые 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. [dissertation] Obninsk; 2017. (In Russ.).]
5. Remer M, Johnson PW. Risk- and response-adapted strategies for the management of Hodgkin lymphoma. *Chin Clin Oncol*. 2015 Mar;4(1):13. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.03.04.
6. Parkinson AV, Ogilvie WD, Buckley B, et al. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill Education, LLC; 2017:185-365.
7. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, Blair IA. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2004 Sep;32(9):993-1000.
8. Lovett BD, Strumberg D, Blair IA, et al. Etoposide metabolites enhance DNA topoisomerase II cleavage near leukemia-associated MLL translocation breakpoints. *Biochemistry*. Feb 6 2001;40(5):1159-70. doi: 10.1021/bi002361x.
9. Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Mittal B. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. *Clin Chim Acta*. Jul 1 2014;434:21-8. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.009.
10. Микulyak Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доxorubicina и мексидола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;1(37):101-103. [Mikulyak NI, Kinzirskaia YuA. Experimental study of lipid peroxidation in combination of doxorubicin and mexidol. *Journal of Volgograd state medical university*. 2011;1(37):101-103. (In Russ.).]
11. Václavíková R, Kondrová E, Ehrlichová M, et al. The effect of flavonoid derivatives on doxorubicin transport and metabolism. *Bioorg Med Chem*. 2008 Feb 15;16(4):2034-42. doi: 10.1016/j.bmc.2007.10.093.
12. Le Guellec C, Lacarelle B, Catalin J, Durand A. Inhibitory effects of anticancer drugs on dextromethorphan-O-demethylase activity in human liver microsomes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993;32(6):491-5. doi: 10.1007/BF00685896.
13. Кобилов О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы). *Вестник науки и образования*. 2019;17(71):68-72. [Kobilov OR. Substantiation and principles of correction of hematological toxicity of polychemotherapy of malignant tumors (review of literature). *Bulletin of science and education*. 2019;17(71):68-72. (In Russ.).] doi:10.24411/2312-8089-2019-11703.
14. Шарипов Ф.К., Баленков Ю.О., Киреев Г.В. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркомы-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма. *Вопросы онкологии*. 2005;51(2):227-9. [Sharipov FK, Balenkov IuO, Kireev GV. Dynamics of free-radical oxidation processes in transplantable sarcoma-45 as indicator of tumor and body interaction. *Vopr Onkol*. 2005;51(2):227-9. (In Russ.).]
15. 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 Jan 20;28(1):38-42. doi: 10.1021/tx500444e.
16. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(#3s2):78-98. [Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po korrektsii kardiovaskulyarnoi toksichnosti protivopukholevoi lekarstvennoy terapii. *MALIGNANT TUMOURS Russian Society of Clinical Oncology*. 2021;11(#3s2):78-98. (In Russ.).] doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-41.
17. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):4-21. [Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):4-21. (In Russ.).] doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.
18. 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(143): 145-154. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russ J Cardiol*. 2017;3(143): 145-154. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.

19. Eaton DL, Gilbert SG. Principles of Toxicology. In: Klaassen C, ed. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill Education, LLC; 2017:13-48.

20. Dennison JB, Jones DR, Renbarger JL, Hall SD. Effect of CYP3A5 expression on vincristine metabolism with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 May;321(2):553-63. doi: 10.1124/jpet.106.118471.

21. Dennison JB, Mohutsky MA, Barbuch RJ, et al. Apparent high CYP3A5 expression is required for significant metabolism of vincristine by human cryopreserved hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Oct;327(1):248-57. doi: 10.1124/jpet.108.139998.

22. Reid JM, Kuffel MJ, Miller JK, et al. Metabolic activation of dacarbazine by human cytochromes P450: the role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1. *Clin Cancer Res*. 1999 Aug;5(8):2192-7.

23. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, Blair IA. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2004 Sep;32(9):993-1000.

24. Roy P, Yu LJ, Crespi CL, Waxman DJ. Development of a substrate-activity based approach to identify the major human liver P-450 catalysts of cyclophosphamide and ifosfamide activation based on cDNA-expressed activities and liver microsomal P-450 profiles. *Drug Metab Dispos*. 1999 Jun;27(6):655-66.

25. Masek V, Anzenbacherová E, Etrych T, et al. Interaction of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-doxorubicin conjugates with human liver microsomal cytochromes P450: comparison with free doxorubicin. *Drug Metab Dispos*. 2011 Sep;39(9):1704-10. doi: 10.1124/dmd.110.037986.

26. Quintieri L, Geroni C, Fantin M, et al. Formation and antitumor activity of PNU-159682, a major metabolite of nemorubicin in human liver

microsomes. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 15;11(4):1608-17. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1845.

27. Chaudhary KR, Batchu SN, Seubert JM. Cytochrome P450 enzymes and the heart. *IUBMB Life*. 2009 Oct;61(10):954-60. doi: 10.1002/iub.241.

28. Soucek P, Anzenbacher P, Skoumalová I, Dvorák M. Expression of cytochrome P450 genes in CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells*. 2005 Oct;23(9):1417-22. doi: 10.1634/stemcells.2005-0066.

29. Larsen MC, Almeldin A, Tong T, et al. Cytochrome P4501B1 in bone marrow is co-expressed with key markers of mesenchymal stem cells. BMS2 cell line models PAH disruption of bone marrow niche development functions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 Aug 15;401:115111. doi: 10.1016/j.taap.2020.115111.

30. Bahari A, Mehrzad J, Mahmoudi M, et al. Cytochrome P450 isoforms are differently up-regulated in aflatoxin B<sub>1</sub>-exposed human lymphocytes and monocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014 Feb;36(1):1-10. doi: 10.3109/08923973.2013.850506.

31. Zordoky BN, El-Kadi AO. Induction of several cytochrome P450 genes by doxorubicin in H9c2 cells. *Vascul Pharmacol*. 2008 Oct-Dec;49(4-6):166-72. doi: 10.1016/j.vph.2008.07.004.

32. Rendic SP, Guengerich FP. Human Family 1-4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update. *Arch Toxicol*. 2021 Feb;95(2):395-472. doi: 10.1007/s00204-020-02971-4.

33. Aghazadeh-Habashi A, Asghar W, Jamali F. Drug-Disease Interaction: Effect of Inflammation and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Cytochrome P450 Metabolites of Arachidonic Acid. *J Pharm Sci*. 2018 Feb;107(2):756-763. doi: 10.1016/j.xphs.2017.09.020.

34. Shu W, Chen L, Hu X, et al. Cytochrome P450 Genetic Variations Can Predict mRNA Expression, Cyclophosphamide 4-Hydroxylation, and Treatment Outcomes in Chinese Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;57(7):886-898. doi: 10.1002/jcph.878.