



Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз T1 и M1 на эффективность химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от клинических и морфологических характеристик

Гулян И. С.^{1,2}, Быстрицкая Е. П.³, Отставных Н. Ю.³, Переломова О. В.¹,
Елисеева Е. В.¹, Исаева М. П.³, Апанасевич В. И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация

³ ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН», Владивосток, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), а также связанной с ним смертности и инвалидизации населения обуславливает актуальность поиска эффективного лечения и профилактики данной патологии.

Цель. Оценка различий эффективности химиотерапии РМЖ в зависимости от возраста, стадии и биологического подтипа опухоли с учётом делеционного статуса генотипов *GSTT1*, *GSTM1* у пациенток.

Материалы и методы. Проанализированы данные 132 пациенток с РМЖ, получавших химиотерапевтическое лечение в период с 2013 по 2021 гг. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции.

Результаты. Наличие «нулевого» генотипа *GSTM1* и *GSTT1* снижало риск развития рецидива у пациентов с III стадией заболевания в 0,52 раза (95 % ДИ 0,29–0,89, $p = 0,023$) и 0,4 раза соответственно (95 % ДИ 0,098–0,99, $p = 0,049$). Среди пациентов с люминальным В HER2-позитивным РМЖ и *GSTM1-0* летальных случаев не было, у женщин с люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ риск рецидива снижался в группе с генотипом *GSTM1-0*. У пациенток с люминальным А общая выживаемость (ОВ) при «диком» типе *GSTT1* составила 75,5 ($\pm 12,3$) %, при *GSTM1-0*-летальных исходов не было (OR = 0,034, 95 % ДИ 0,02–0,045, $p = 0,001$), при люминальном В HER2-негативном подтипе ОВ при «диком» типе *GSTT1* — 69,9 ($\pm 8,5$) % против отсутствия летальных случаев при «нулевом» генотипе (OR = 0,035, 95 % ДИ 0,025–0,044, $p = 0,001$)).

Заключение. Результаты нашего исследования показали значимое влияние делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на безрецидивную выживаемость у пациенток с III стадией заболевания и гормонозависимым раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; генетический полиморфизм; гены *GSTT1*; *GSTM1*

Для цитирования:

Гулян И. С., Быстрицкая Е. П., Отставных Н. Ю., Переломова О. В., Елисеева Е. В., Исаева М. П., Апанасевич В. И. Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз T1 и M1 на эффективность химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от клинических и морфологических характеристик. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):13–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-13-20>. EDN: CXWZZF.

Поступила: 15.08.2025. **В доработанном виде:** 17.09.2025. **Принята к печати:** 25.09.2025. **Опубликована:** 30.09.2025.

Influence of glutathione transferase T1 and M1 gene polymorphisms on the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer based on clinical and morphological characteristics

Izabella S. Gulyan^{1,2}, Evgeniya P. Bystritskaya³, Nadezhda Yu. Otstavnykh³, Oksana V. Perelomova¹, Ekaterina V. Eliseeva¹,
Marina P. Isaeva³, Vladimir I. Apanasevich¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

³ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch RAS, Vladivostok, Russian Federation

Abstract

Relevance. The steady increase in the incidence of breast cancer (BC), as well as associated mortality and disability of the population, determines the relevance of the search for effective treatment and prevention of this pathology.

Objective. Evaluation of differences in the effectiveness of chemotherapy for BC depending on the age, stage, and biological subtype of the tumor, considering the deletion status of the *GSTT1* and *GSTM1* genotypes in patients.

Materials and methods. Data from 132 patients with BC who received chemotherapy treatment from 2013 to 2021 were analyzed. Polymorphic *GSTM1* and *GSTT1* variants were genotyped using multiplex polymerase chain reaction, followed by analysis of the melting curves of the reaction products.

Results. The presence of the "null" genotype of *GSTM1* and *GSTT1* reduced the risk of relapse in patients with stage III disease by 0.52 times (95 % CI 0.29–0.89, $p = 0.023$) and 0.4 times, respectively (95 % CI 0.098–0.99, $p = 0.049$). Patients with luminal B HER2-positive breast cancer and *GSTM1-0* had no fatalities. The risk of relapse was reduced in women with luminal B HER2-negative breast cancer subtype in the *GSTM1-0* genotype group. In patients with luminal A, the overall survival (OS) with the *GSTT1* wild type was 75.5 (± 12.3) %, with *GSTM1-0* there were no lethal outcomes (OR = 0.034, 95 % CI 0.02–0.045, $p = 0.001$), with luminal B HER2-negative subtypes, OS with the *GSTT1* wild type was 69.9 (± 8.5) % versus no lethal cases with the null genotype (OR = 0.035, 95 % CI 0.025–0.044, $p = 0.001$).

Conclusion. The results of our study showed a significant effect of the *GSTT1* and *GSTM1* gene deletion polymorphism on relapse-free survival in patients with stage III disease and hormone-dependent breast cancer.

Keywords: breast cancer; genetic polymorphism; *GSTT1*; *GSTM1* genes

For citations:

Gulyan IS, Bystritskaya EP, Otstavnykh NYu, Perelomova OV, Eliseeva EV, Isaeva MP, Apanasevich VI. Influence of glutathione transferase T1 and M1 gene polymorphisms on the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer based on clinical and morphological characteristics. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):13–20. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-13-20>. EDN: CXWZZF.

Received: 15.08.2025. **Revision received:** 17.09.2025. **Accepted:** 25.09.2025. **Published:** 30.09.2025.

Введение / Introduction

Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), а также связанной с ним смертности и инвалидизации населения, обуславливает актуальность поиска эффективного лечения и профилактики данной патологии [1]. В последнее десятилетие в онкологии, наряду с химиотерапевтическими агентами, чаще стали применяться таргетные препараты для персонализации лечения, однако химиотерапия (ХТ) всё ещё занимает основное место в лечении рака [2, 3]. Несмотря на то что многие молекулярно-генетические и иммунологические анализы для поиска маркеров, предикторов ответа на лекарственную терапию, давно используются в онкологии, существует индивидуальная вариабельность ответа на эффективность и безопасность лечения, зависящая от полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков [4].

В настоящее время, учитывая клинические и экономические преимущества персонализированного подхода в медицине, широко дискутируется вопрос о необходимости и целесообразности назначения фармакогенетического тестирования пациентам, однако обоснованность проведения данных тестов должна быть подкреплена результатами клинических исследований [5]. Одними из основных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, являются глутатион-S-трансферазы (GST) *GSTM1* и *GSTT1*, катализирующие реакции детоксикации экзогенных и эндогенных соединений [6]. Наиболее распространёнными полиморфизмами являются протяжённые делеции генов, инактивирующие соответствующие ферменты, что, в свою очередь, изменяет метаболизм ксенобиотиков [7]. Так как возраст, стадия заболевания и суррогатные биологические маркеры могут оказывать значительное влияние на эффективность лечения и прогноз, мы решили проверить данную

гипотезу, учитывая полиморфные варианты генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Целью исследования была оценка различий эффективности химиотерапии РМЖ в зависимости от возраста, стадии и биологического подтипа опухоли с учётом делеционного статуса генотипов *GSTT1*, *GSTM1* у пациентов.

Материалы и методы / Materials and methods

В нашей работе были проанализированы данные 132 пациенток в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст — $51,16 \pm 12,08$ лет), получавших химиотерапевтическое лечение по поводу РМЖ в период с 2013 по 2021 гг. ХТ проводилась согласно клиническим рекомендациям и включала в себя такие цитотоксические агенты, как: циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел и карбоплатин.

Генотипирование делеционных вариантов генов *GSTT1* (*GSTT1-0*), *GSTM1* (*GSTM1-0*) проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции, анализируя в последующем кривые плавления продуктов реакции (методика эксперимента по генотипированию *GSTM1* и *GSTT1* была описана ранее [8]). Критериями оценки эффективности противоопухолевого лечения выступали общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) [9]. Для расчёта показателей применялся метод Каплана–Мейера, отношение рисков (ОР) развития рецидива по конкретному признаку (возраст, стадия заболевания, биологический подтип опухоли) вычисляли с определением 95 % доверительного интервала (ДИ) с помощью регрессии Кокса. В подгруппах с малым числом наблюдений для устранения смещения оценок и повышения достоверности получаемых результатов при расчёте ДИ использовалась процедура бутстрепа, построенная на многократной генерации выборок с использованием метода Монте-Карло.

Результаты / Results

Нами было исследовано два полиморфных варианта генов *GSTM1* и *GSTT1* у женщин с РМЖ: «нулевой» — гомозиготный делеционный вариант (0/0; далее обозначены как *GSTT1-0* и *GSTM1-0*) и «нормальный» — гомозиготный или гетерозиготный варианты по «дикому» аллелю (+/+, 0/+; далее обозначены как *GSTT1-1* и *GSTM1-1*). У 110 (83,3 %) пациенток выявлен «дикий» тип гена *GSTT1*, в то время как «нулевой» генотип встречался у 22 (16,7 %) пациенток. Встречаемость «нормального» и «нулевого» генотипа *GSTM1* была практически одинаковой, 68 пациенток (51,5 %) и 64 пациентки (48,5 %) соответственно. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для оценки эффективности ХТ при различных полиморфных вариантах генов GST нами была проанализирована общая и безрецидивная выживаемость больных как в общей группе пациентов, так и в зависимости от возраста, стадии, биологического подтипа опухоли. В течение 8 лет наблюдений за пациентами медиана показателя ОВ не была достигнута, медиана БРВ составила 62,7 месяца (5,2 года).

У пациентов с *GSTM1-0* БРВ была выше, чем у носителей функционального генотипа *GSTM1-1*, 58,3 (±6,5) % против 39,4 (±6,6) %, медиана 77,1 (±8,4) и 34,2 (±13,0) соответственно (ОР = 0,596, 95 % ДИ 0,369–0,964, $p = 0,033$). Аналогичная тенденция прослеживается для ОВ, при наличии делеционного генотипа *GSTM1* — 82,0 (±5,2) %, при «диком» типе — 65,2 (±6,3) %, медиана не достигнута, однако эта зависимость не была статистически значимой (ОР = 0,6, 95 % ДИ 0,314–1,147, $p = 0,118$). Результаты

многофакторного анализа ОВ и БРВ в зависимости от возраста пациенток, стадии заболевания, суррогатного биологического подтипа и полиморфизма гена *GSTM1* представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наличие «нулевого» генотипа *GSTM1* статистически значимо снижало риск развития рецидива у пациентов с III стадией заболевания (ОР = 0,521, 95 % ДИ 0,29–0,89, $p = 0,023$), остальные различия не оказывали статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость. При сравнении показателей ОВ и БРВ в зависимости от суррогатного биологического подтипа опухоли обнаружено, что в группе пациентов с неизвестным биологическим типом наличие генотипа *GSTM1-0* повышало риск смерти и развития рецидива. Среди пациентов с люминальным В HER2-позитивным РМЖ и *GSTM1-0* летальных случаев не было обнаружено, в тоже время у женщин с люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ риск рецидива снижался в группе с «нулевым» генотипом *GSTM1*. Остальные различия по общей и безрецидивной выживаемости между пациентами с различными биологическими подтипами РМЖ, а также в зависимости от возраста пациенток по признаку наличия делеции *GSTM1* были статистически не значимы.

При исследовании влияния делеционного генотипа *GSTT1* на ОВ у больных РМЖ, как и при *GSTM1-0*, не было выявлено статистически значимых различий, медиана у пациентов с «нулевым» генотипом *GSTT1* не была достигнута, у пациентов с «диким» типом она составила 92,5. Статистически значимые различия были выявлены при анализе БРВ, при *GSTT1-0* БРВ была равна 70,4 (±10,2) %, а при функциональном

Таблица 1

Распределения пациентов по генотипам в зависимости от возраста, стадии, биологического подтипа опухоли

Table 1

Distribution of patients by genotypes depending on age, stage, and biological subtype of the tumor

Признак	<i>GSTM1-1</i> , n (%)	<i>GSTM1-0</i> , n (%)	<i>GSTT1-1</i> , n (%)	<i>GSTT1-0</i> , n (%)	Всего n (%)
<i>Возраст</i>					
До 44 лет	23 (57,5)	17 (42,5)	36 (27,3)	4 (3,0)	40 (30,3)
После 45	45 (48,9)	47 (51,1)	74 (56,1)	18 (13,6)	92 (69,7)
<i>Биологические подтипы опухоли</i>					
Люминальный А	8 (6,1)	10 (7,6)	15 (11,4)	3 (2,3)	18 (13,6)
Люминальный В HER2-негативный	23 (17,4)	18 (13,6)	33 (25,0)	8 (6,1)	41 (31,1)
Люминальный В HER2-позитивный	13 (9,8)	8 (6,1)	18 (13,6)	3 (2,3)	21 (15,9)
HER2-позитивный	6 (4,5)	5 (3,8)	11 (8,3)	—	11 (8,3)
Тройной негативный	16 (21,1)	16 (21,1)	26 (19,7)	6 (4,5)	32 (24,2)
Неизвестный	2 (1,5)	7 (5,3)	7 (5,3)	2 (1,5)	9 (6,8)
<i>Стадия</i>					
I	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,5)	—	2 (1,5)
II	29 (22,0)	29 (22,0)	48 (36,4)	10 (7,6)	58 (43,9)
III	38 (28,8)	34 (25,6)	60 (45,5)	12 (9,1)	72 (54,6)

Таблица 2

Общая и безрецидивная выживаемость по возрастным группам, стадиям заболевания, биологическим подтипам в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1*

Table 2

Overall and relapse-free survival by age groups, disease stages, biological subtypes depending on *GSTM1* gene polymorphism

Признак		Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
		5-летняя выживаемость (±SE)	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	5-летняя выживаемость (±SE)	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
Возраст							
До 44 лет	N	53,4 (±11,4)	0,56 (0,209–1,502)	0,243	34,2 (±11,0)	0,426 (0,173–1,05)	0,056
	D	73,3 (±11,4)			60,6 (±12,6)		
После 45 лет	N	74,1 (±7,1)	0,648 (0,273–1,538)	0,321	45,5 (±8,0)	0,686 (0,386–1,219)	0,197
	D	85,5 (±5,5)			60,2 (±7,5)		
Биологические подтипы опухоли							
Люминальный А	N	62,5 (±21,3)	0,236 (0,021–2,622)	0,201	50,0 (±20,4)	0,382 (0,095–0,543)	0,161
	D	90,0 (±9,5)			80,0 (±12,6)		
Люминальный В HER2-негативный	N	66,3 (±10,4)	0,0374 (0,101–1,383)	0,126	38,3 (±10,6)	0,41 (0,138–0,961)*	0,034
	D	84,7 (±10,3)			60,6 (±11,6)		
Люминальный В HER2-позитивный	N	75,0 (±15,8)	0,021 (0,007–0,039)*	0,001	32,4 (±15,0)	0,472 (0,121–1,835)	0,267
	D	—			51,7 (±18,7)		
HER2-позитивный	N	66,7 (±19,2)	0,835 (0,109–6,425)	0,863	44,4 (±22,2)	0,829 (0,138–4,981)	0,837
	D	75,0 (±21,7)			50,0 (±25,0)		
Тройной негативный	N	51,6 (±13,3)	0,839 (0,304–2,319)	0,735	42,2 (±12,7)	0,60 (0,240–1,501)	0,270
	D	63,5 (±13,1)			47,6 (±14,0)		
Неизвестный	N	—	35,2 (24,04–111,5)*	0,001	—	45,1 (25,7–242,5)*	0,001
	D	62,5 (±21,3)			44,4 (±22,2)		
Стадия							
II	N	85,9 (±7,6)	0,536 (0,127–2,26)	0,388	69,0 (±9,8)	0,879 (0,338–2,284)	0,791
	D	92,4 (±5,1)			78,1 (±7,9)		
III	N	53,2 (±8,6)	0,719 (0,344–1,50)	0,380	24,6 (±7,4)	0,521 (0,287–0,887)*	0,023
	D	75,7 (±8,0)			43,6 (±9,1)		
Примечания: статистически значимые различия и относительные риски выделены жирным шрифтом. * границы доверительных интервалов получены с использованием процедуры бутстрэпа; N — «дикий» тип гена <i>GSTM1</i> ; D — делеция гена <i>GSTM1</i> . Notes: statistically significant differences and relative risks are highlighted in bold. * Confidence intervals were calculated using the bootstrap procedure; N represents the wild-type <i>GSTM1</i> gene; D represents the deleted <i>GSTM1</i> gene.							

генотипе *GSTM1-1* — 45,8 (±5,1) % (ОР = 0,418, 95 % ДИ 0,191–0,915, *p* = 0,024) .

При многофакторном анализе, сравнивая показатели ОБ и БРВ, обнаружены аналогичные закономерности, как и при делеции гена *GSTM1*: наличие гомозиготного по «нулевому» аллелю генотипа *GSTM1* снижает риск рецидива у пациентов с III стадией заболевания (БРВ при «нормальном» генотипе 28,0 (±6,1) %, при «нулевом» генотипе 61,4 (±15,3) % (95 % ДИ 0,098–0,99, *p* = 0,049), не влияя на ОБ (при «нормальном» варианте составила 59,4 (±6,7)% против 76,2 (±14,8) % при «нулевом» варианте (ОР = 0,402, 95 % ДИ 0,096–1,69, *p* = 0,199) (рис. 1).

В остальных случаях наличие делеционного полиморфизма не оказывает статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость. Так,

при I стадии заболевания случаев с «нулевым» генотипом *GSTM1* не выявлено, при II стадии: ОБ при «нормальном» генотипе *GSTM1* составляла 91,9 (±4,5) %, при «нулевом» 80,0 (±12,6) % (ОР = 0,714, 95 % ДИ 0,272–6,7, *p* = 0,713); БРВ при «нормальном» генотипе — 72,6 (±7,1) % против 80,0 (±12,6) % при наличии делеции (ОР = 0,433, 95 % ДИ 0,099–1,892, *p* = 0,252).

При люминальном А и люминальном В HER2-негативном подтипах не встречались рецидивы и летальные исходы у пациентов с наличием делеционного генотипа *GSTM1*. Статистически значимые различия были получены при оценке ОБ у пациентов с люминальным А (ОБ при «диком» типе 75,5 (±12,3) %, при «нулевом» — летальных случаев не было (ОР = 0,034, 95 % ДИ 0,02–0,045, *p* = 0,001)) и люминальным В HER2-негативном подтипах (ОБ при «диком»

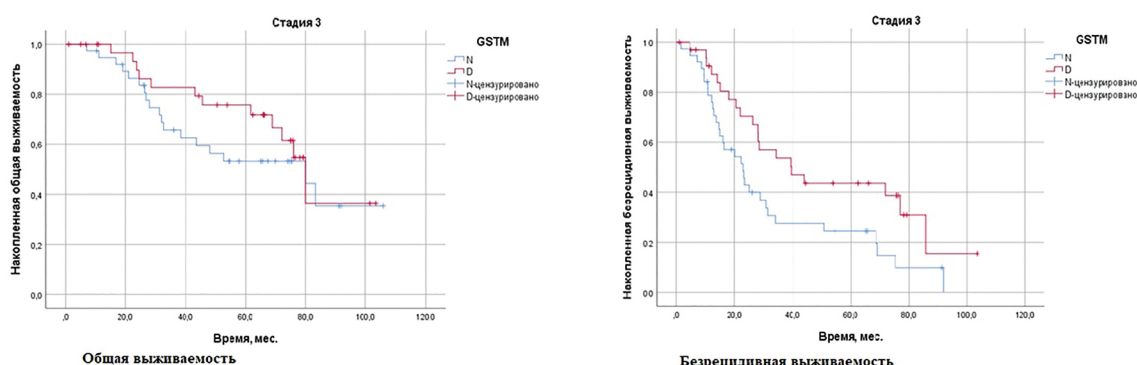


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость для стадии III в зависимости от делеционного полиморфизма гена *GSTM1*

Fig. 2. Overall and relapse-free survival for stage III depending on the deletion polymorphism of the *GSTM1* gene

Примечания: N — нормальный генотип; D — гомозиготная делеция.

Notes: N — normal genotype; D — homozygous deletion.

типе $69,9 (\pm 8,5) \%$ против отсутствия летальных случаев при «нулевом» генотипе ($OR = 0,035$, 95% ДИ $0,025-0,044$, $p = 0,001$). В отличие от делеционного полиморфизма гена *GSTM1* при анализе пациентов с неизвестным подтипом наблюдается противоположная тенденция, при «нормальном» генотипе ОВ составляет $68,6 (\pm 18,6) \%$, при «нулевом» — летальных исходов среди пациентов не было ($OR = 0,039$, 95% ДИ $0,015-0,044$, $p = 0,002$). Во всех остальных случаях статистически значимых различий в ОВ не выявлено. Следует отметить, что среди пациентов с HER2-положительным подтипом не встречалось пациентов с «нулевым» генотипом *GSTM1*. При анализе БРВ во всех биологических подтипах статистически значимые различия были обнаружены только для пациентов с неизвестным подтипом опухоли, при «нормальном» генотипе $68,6 (\pm 18,6) \%$, при «нулевом» — 100% ($OR = 0,036$, 95% ДИ $0,013-0,041$, $p = 0,001$).

Значимых различий в ОВ и БРВ между группами пациентов до 44 лет и после 45 лет получено не было. В группе до 44 лет ОВ при «нормальном» генотипе *GSTM1* составила $60,6 \pm 8,9 \%$, при «нулевом» — $75,0 \pm 21,7 \%$ ($OR = 0,338$, 95% ДИ $0,045-2,559$, $p = 0,271$); БРВ $42,1 \pm 9,0 \%$ и $75,0 \pm 21,7 \%$ соответственно ($OR = 0,262$, 95% ДИ $0,035-1,958$, $p = 0,160$). ОВ у пациенток после 45 лет как при наличии делеции, так при «диком» типе составила 78% ($OR = 0,696$, 95% ДИ $0,205-2,363$, $p = 0,559$), БРВ при функциональном генотипе — $49,1 \pm 6,2 \%$, при «нулевом» генотипе $69,3 \pm 15,4 \%$ ($OR = 0,487$, 95% ДИ $0,207-1,149$, $p = 0,093$).

Таким образом, нами была выявлена статистически значимая ассоциация между наличием делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* и высокой БРВ у пациентов с III стадией заболевания, данная когорта пациентов

получает преимущество от ХТ по сравнению с пациентами, имеющими нормальный функциональный генотип. Анализируя биологические подтипы опухоли, нами обнаружено, что у пациентов с люминальным В HER2-позитивным РМЖ и генотипом *GSTM1-0* летальные случаи не встречались, в то же время у женщин с наличием люминального В HER2-негативного РМЖ риск рецидива снижался в группе с наличием делеции *GSTM1*. У пациентов с люминальным А и люминальным В HER2-негативным РМЖ ОВ выше при наличии делеционного полиморфизма *GSTM1*. Однако при неизвестном подтипе наблюдалась разнонаправленная тенденция, делеционный генотип *GSTM1* повышал риск развития рецидива и смерти, а делеционный генотип *GSTT1*, наоборот, снижал риск рецидива, что, по-видимому, связано с невозможностью подбора персонифицированного лечения.

Обсуждение / Discussion

Глутатион-S-трансферазы играют важную роль в метаболизме ксенобиотиков, включая цитостатические препараты для лечения РМЖ, такие как доксорубин/эпирубин, паклитаксел/доцетаксел и др. [10]. Делеционные полиморфизмы генов *GST* способны приводить к изменению ферментативной активности и вносить вклад в вариабельность ответа на воздействие химических соединений. Известно, что у людей с «нулевым» генотипом *GST* снижена способность метаболизировать ксенобиотики, в результате чего они более восприимчивы к развитию различных мультифакториальных заболеваний, в том числе рака, так как в крови циркулируют токсичные метаболиты, оказывающие повреждающее действие на клетки. Однако этот факт может повышать эффектив-

ность лекарственной терапии [11]. Поэтому изучение полиморфизмов генов и их возможного влияния на эффективность ХТ злокачественных новообразований представляет большой интерес. Тем не менее на сегодняшний день имеется лишь ограниченная и противоречивая информация о связи генотипов *GSTT1* и *GSTM1* с исходами РМЖ.

Ряд авторов отмечают снижение риска рецидива заболевания и летального исхода при наличии делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и /или *GSTM1* [12–14]. Так, в работе *Mishra A et al.*, у больных, получивших неoadъювантную ХТ по поводу РМЖ, частота ответа на ХТ была выше с наличием «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, однако показатели не были статистически значимы, что, возможно, связано с небольшим размером выборки (44 человека) [15]. Проанализировав 21 статью, *Pacholak LM et al.* в своём систематическом обзоре пришли к заключению, что делеционный вариант гена *GSTM1* повышает эффективность ХТ [16].

С другой стороны, в части исследований не было выявлено ассоциаций между полиморфизмами генов *GSTT1* и *GSTM1* и выживаемостью пациентов [17, 18]. В достаточно крупном исследовании китайской популяции не обнаружено связи между полиморфными вариантами генов *GSTT1* и *GSTM1* и выживаемостью пациенток [19].

Нами установлено, что преимущество от ХТ получают пациенты с III стадией заболевания, при наличии делеции генов *GSTT1* и *GSTM1*, БРВ у данных пациентов выше.

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий влияния полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в зависимости от возраста манифестации заболевания. На наш взгляд, это за-

кономерно и может быть обусловлено тем, что выбор персонализированного лечения не зависел от возраста, а основывался на данных суррогатного биологического маркера и стадии заболевания. Хотя следует отметить, пожилые женщины, как правило, имеют лучший прогноз ввиду более частого распространения благоприятного гормонально-зависимого РМЖ в данной возрастной когорте [20].

На выбор тактики лекарственной терапии большое значение оказывает суррогатный биологический подтип опухоли [21]. В нашей работе установлено, что при люминальном HER2-негативном подтипе опухоли и наличии делеционного генотипа *GSTT1* и *GSTM1* выживаемость выше, что отчасти сопоставимо с данными *Campos CZ et al.* и *Almeida M et al.* В своей работе *Campos CZ et al.* также отмечал снижение риска рецидива у пациентов с люминальным В HER2-негативным РМЖ и «нулевым» генотипом *GSTM1*, в то время как *Almeida M et al.* указывал на ассоциацию гетерозиготного варианта гена *GSTM1(1/0)* и HER2-положительной опухоли с плохим прогнозом и агрессивным характером заболевания [22, 23].

Заключение / Conclusion

Результаты нашего исследования показали значимое влияние делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на безрецидивную выживаемость у пациентов с III стадией заболевания и гормонозависимым раком молочной железы. Выбор терапии на основании данных фармакогенетических тестов позволит повысить эффективность лечения, учитывать экономическую целесообразность назначения некоторых видов лекарственных препаратов, а также снизить частоту развития нежелательных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Гулян И. С. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; Быстрицкая Е. П., Отставных Н. Ю. — обработка материала; Переломова О. В. — статистическая обработка; Елисеева Е. В. — редактирование текста, консультативная помощь; Исаева М. П. — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; Апанасевич В. И. — обзор публикаций по теме статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' participation

Gulyan IS — collection and processing of materials, writing of the manuscript; Bystritskaya EP, Otstavnykh NYu — processing of materials; Perelomova OV — statistical processing; Eliseeva EV — text editing, advisory assistance; Isaeva MP — development of study design, editing of the manuscript; Apanasevich VI — review of publications on the topic of the article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулян Изабелла Самсоновна — ассистент института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация; врач-онколог Медицинского комплекса ДВФУ, Владивосток, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: isabella.g@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

РИНЦ SPIN-код: 3946-2290

Быстрицкая Евгения Петровна — м. н. с. лаборатории морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: ep.bystritskaya@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>

Отставных Надежда Юрьевна — м. н. с. лаборатории морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: chernysheva.nadezhda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>

Переломова Оксана Валерьевна — старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

Исаева Марина Петровна — к. м. н., заведующая лабораторией морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: issaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

Апанасевич Владимир Иосифович — д. м. н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: oncolog222@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

ABOUT THE AUTHORS

Izabella S. Gulyan — Assistant at the Institute of Surgery, FSBEI HE PSMU of MOH of Russia, Vladivostok, Russian Federation; oncologist of the Medical Complex FEFU, Vladivostok, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: isabella.g@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

RSCI SPIN code: 3946-2290

Evgeniya P. Bystritskaya — Junior Researcher at the Marine Biochemistry Laboratory, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: ep.bystritskaya@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>

Nadezhda Yu. Otstavnykh — Junior Researcher at the Marine Biochemistry Laboratory, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: chernysheva.nadezhda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>

Oksana V. Perelomova — Senior Lecturer at the Institute of Fundamental Principles and Information Technologies in Medicine, FSBEI HE PSMU of MOH of Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

Ekaterina V. Eliseeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU of MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

RSCI SPIN-code: 1332-1667

Marina P. Isaeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Marine Biochemistry, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: issaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

Vladimir I. Apanasevich — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Institute of Surgery, FSBEI HE PSMU of MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: oncolog222@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. илл. 276 с. [Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality) / Ed by AD Kaprin [et al.] Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)]. ISSN 1726-2891.
2. Personalized Medicine Coalition (PMC). [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>. Ссылка активна на 28.10.2025.
3. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020 May 2;21(9):3233. doi: 10.3390/ijms21093233.
4. McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. *Drug Ther Bull*. 2023 Nov;61(11):168-172. doi: 10.1136/dtb.2023.000009.
5. Hertz DL, Bousman CA, McLeod HL, et al. Recommendations for pharmacogenetic testing in clinical practice guidelines in the US. *Am J Health Syst Pharm*. 2024 Aug 12;81(16):672-683. doi: 10.1093/ajhp/xxae110.
6. Xiang Z, Snouwaert JN, Kovarova M, et al. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug Metab Dispos*. 2014 Jun;42(6):1074-83. doi: 10.1124/dmd.113.056481.
7. Ye J, Mu YY, Wang J, He XF. Individual effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on cervical or ovarian cancer risk: An updated meta-analysis. *Front Genet*. 2023 Jan 12;13:1074570. doi: 10.3389/fgene.2022.1074570.
8. Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю. и др. Деletionный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):25-31. [Gulyan IS, Bystritskaya EP, Chernysheva NY et al. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (GSTT1, GSTM1) in patients with breast cancer in Primorye region. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2020;16(3):25-31. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31.
9. Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34-40. [Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40.
10. Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., и др. Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;64(4):137-150. [Burdenny AM, Lukina SS, Zavarykina TM, et al. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 64(4): 137-150. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150.
11. Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(3):253-85. doi: 10.2165/00003088-200645030-00003. PMID: 16509759.
12. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Res*. 2001 Oct 1;61(19):7130-5. PMID: 11585745.
13. Soto-Quintana O, Zúñiga-González GM, Ramírez-Patiño R, et al. Association of the GSTM1 null polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *Genet Mol Res*. 2015 Oct 26;14(4):13066-75. doi: 10.4238/2015.October.26.2.
14. Wang J, Wang T, Yin GY, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer. *Genet Mol Res*. 2015 Sep 22;14(3):11126-32. doi: 10.4238/2015.September.22.6.
15. Mishra A, Chandra R, Mehrotra PK, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism and response to neoadjuvant chemotherapy (CAF) in breast cancer patients. *Surg Today*. 2011 Apr;41(4):471-6. doi: 10.1007/s00595-009-4310-4.
16. Pacholak LM, Amarante MK, Guembarovski RL, et al. Polymorphisms in GSTT1 and GSTM1 genes as possible risk factors for susceptibility to breast cancer development and their influence in chemotherapy response: a systematic review. *Mol Biol Rep*. 2020 Jul;47(7):5495-5501. doi: 10.1007/s11033-020-05555-8.
17. Yuan Z, Li J, Hu R, et al. Predictive assessment in pharmacogenetics of XRCC1 gene on clinical outcomes of advanced lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep*. 2015 Nov 20;5:16482. doi: 10.1038/srep16482.
18. Yuan Z, Yuan L, Xu BL, et al. Predictive potential role of glutathione S-transferases polymorphisms in response to chemotherapy and breast cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2015 Dec 11;14(4):16675-81. doi: 10.4238/2015.December.11.15.
19. Yang G, Shu XO, Ruan ZX, et al. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1; 103(1):52-8. doi: 10.1002/cncr.20729.
20. Lorentzen EH, Minami CA. Avoiding Locoregional Overtreatment in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2024 Jun;24(4):319-327. doi: 10.1016/j.clbc.2024.02.004.
21. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Epub 2021 Apr 1. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1710. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2.
22. Campos CZ, Losi Guembarovski R, de Oliveira CEC, et al. Glutathione S-transferases deletions may act as prognosis and therapeutic markers in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2018 Feb;18(1):27-35. doi: 10.1007/s10238-017-0461-6.
23. Almeida M, Soares M, Ramalhinho AC, et al. Prognosis of hormone-dependent breast cancer seems to be influenced by KEAP1, NRF2 and GSTM1 genetic polymorphisms. *Mol Biol Rep*. 2019 Jun;46(3):3213-3224. doi: 10.1007/s11033-019-04778-8.