

## Полиморфизм генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансфераз как предиктор эффективности фармакотерапии

И.С. Гулян<sup>1,2</sup>✉, Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, В.И. Апанасевич<sup>1</sup>, Г.С. Гулян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

**Аннотация.** Фармакогенетика является одним из динамичных и быстроразвивающихся направлений, способствующих развитию персонализированной медицины. Изучение полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков является одним из перспективных направлений в развитии персонализированной медицины мультифакториальных заболеваний. В обзоре представлены данные литературы о влиянии полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность фармакотерапии.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, гены, EPHX1, GSTT1, GSTM1

## Polymorphism of microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase genes as a predictor of the effectiveness of pharmacotherapy

I.S. Gulian<sup>1,2</sup>✉, E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, V.I. Apanasevich<sup>1</sup>, G.S. Gulyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**Abstract.** Pharmacogenetics is one of the dynamic and rapidly developing areas contributing to the development of personalized medicine. It is based on the determination of polymorphic variants of genes and drug tolerance, the development of side effects, as well as the clinical response to treatment. The study of polymorphisms of genes in the xenobiotic biotransformation system is one of the promising areas in the development of personalized medicine of multifactorial diseases. In this article, we presented literature data on the influence of polymorphisms in genes of the xenobiotic biotransformation system on the effectiveness of pharmacotherapy.

**Keywords:** genetic polymorphism, genes, EPHX1, GSTT1, GSTM1

### ВВЕДЕНИЕ

Полиморфизм генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, оказался в центре внимания исследователей в связи с персонализацией терапии различных заболеваний, включая злокачественные новообразования (ЗНО) [1]. Одним из динамичных и быстроразвивающихся направлений, способствующих развитию персонализированной медицины, является фармакогенетика, основанная на определении полиморфных вариантов генов и переносимости лекарственных веществ, развитии побочных эффектов, а также клиническом ответе на лечение [2]. Однако данный подход применяется в клинической практике терапии крайне ограниченно в связи с трудоемкостью, неопределенностью и затратностью процесса поиска. Несмотря на активный поиск генетических маркеров ответа на фармакотерапию, говорить о широком внедрении фармакогенетики пока рано.

Изучение полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков является одним из перспективных направлений в развитии персонализированной медицины мультифакториальных заболеваний [3]. Система биотрансформации ксенобиотиков метаболизирует лекарственные препараты, а также эндогенные вещества, посредством превращения жирорастворимых соединений в полярные водорастворимые метаболиты [4, 5]. Данный процесс включает в себя несколько этапов: активация (фаза I), детоксикация (фаза II) и выведение веществ.

Функциональная активность белков системы биотрансформации находится в прямой зависимости от состояния соответствующего гена, и, в конечном итоге, состояние гена обуславливает эффективность фармакотерапии. Изменение активности этих ферментов, вызванных генетическими нарушениями, может приводить к снижению или повышению активности фермента, что ведет к изменению метаболизма лекарственного средства.

Известно, что при некоторых полиморфных вариантах гена *CYP2D6* снижается эффективность тамоксифена [6], а полиморфизмы генов *DPYD*, при назначении фторпиримидинов и *UGT1A1* при применении иринотекана, ассоциированы с более высокой токсичностью и требуют редукции дозы. Однако, согласно клиническим рекомендациям, определение мутаций этих генов хотя и возможно, но в рутинной практике не рекомендуется [7].

Микросомальная эпоксидгидролаза (МЭГ, *EPHX1*) – фермент I фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующий в метаболизме ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ, превращая гидрофобные эпоксиды в гидрофильные диолы, посредством реакции гидратации [8, 9].

Ряд авторов связывали развитие химиорезистентности с гиперэкспрессией гена *EPHX1*. У пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) развивалась химиорезистентность к акларубину и митоксантрону вследствие увеличения экспрессии белка *EPHX1*, а также белков *CYP1A1* и *Bcl-2* [8]. Ikeda и соавт. выявили, что у клеточной линии немелкоклеточного рака легких (РЛ), устойчивой к гемцитабину, также был более высокий уровень МЭГ [10]. В то же время протеомный анализ *in vitro* на клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы и резистентных клетках к фторурацилу (5 FU) показал, что снижение экспрессии гена *EPHX1* приводит к уменьшению химиорезистентности гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [11].

Ферменты II фазы биотрансформации ксенобиотиков-глутатион-S-трансферазы (GST) участвуют в антиоксидантной защите, процессах детоксикации экзогенных и эндогенных соединений путем конъюгации глутатиона с электрофильными субстратами, предотвращая повреждения клетки реактивными метаболитами [12].

Доказано, что циклофосфамид, используемый при лечении солидных и гематологических новообразований, является пролекарством, который посредством метаболических преобразований превращается в активные формы фосфорамидного иприта через 4-гидроксициклофосфамид (4-ОН-ЦФ) [13]. Промежуточный продукт реакции 4-ОН-ЦФ нарушает репликацию ДНК наряду с образованием различных неактивных и токсичных метаболитов. В результате обратимой дегидратации образуется иминоциклофосфамид, который превращается в нетоксичный 4-глутатионилциклофосфамид посредством реакции конъюгации с глутатионом при участии ферментов семейства GST. Промежуточные продукты метаболизма циклофосфамида могут оказывать дополнительное токсическое воздействие на клетки, как злокачественные, так и нормальные, что может приводить как к лучшей выживаемости, так и повышению токсичности препаратов [14].

На момент написания статьи не существовало единого мнения о влиянии полиморфизмов генов *GST* на эффективность лекарственной терапии. Ряд исследователей отмечает, что при наличии делеции генов семейства *GST* у пациентов, получавших химиотерапию (ХТ), выживаемость выше. В исследовании на китайской популяции влияния полиморфизмов генов семейства *GST* на выживаемость при лечении ГЦР было обнаружено, что у пациентов с делецией гена *GSTM1* (*GSTM1-0*, «нулевой» генотип) выживаемость лучше по сравнению с «диким» типом (*GSTM1-1*) [15]. Аналогичные данные получили Beeghly и соавт., обнаружив, что у больных раком яичника (РЯ) с генотипом *GSTM1-0* при проведении ХТ снижен риск прогрессирования заболевания. У пациентов с генотипом *GSTM1-0* и с полиморфизмом гена *GSTP1 Ile/Val* (гетерозигота) или *Val/Val* (мутация) риск прогрессирования также снижался по сравнению с пациентами с нормальным генотипом. Авторы сделали вывод, что снижение функции ферментов GST может улучшить выживаемость при РЯ после адъювантной ХТ [16].

Как показали исследования Ambrosone и соавт., у больных раком молочной железы (РМЖ) при наличии «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* снижался риск смерти и риск развития рецидива заболевания. Следует отметить, что вариабельность активности ферментов, предотвращающих реактивное оксидативное повреждение, вызванное лекарственной терапией, могло оказывать влияние на общую выживаемость (ОВ) и рецидив заболевания [17]. Bering и соавт. проанализировали влияние GST на апоптоз клеток лимфомы Ходжкина (ЛХ) и воздействие ингибитора ферментов GST (этакриновой кислоты) на выживаемость клеток ЛХ *in vitro*. В результате была обнаружена более высокая экспрессия изоформ GST в химиорезистентных клетках ЛХ, вследствие чего GST могут способствовать химиорезистентности клеток ЛХ. Инкубация экспрессирующих GST химиорезистентных клеток ЛХ с этакриновой кислотой значительно усиливала активность цисплатина в отношении этих клеток. Авторы сделали предположение о возможном сочетанном химиотерапевтическом лечении с ингибиторами GST [18].

Анализируя связь между выживаемостью пациентов с ЗНО и сверхэкспрессией *GST*, Singh и соавт. выявили, что повышенная экспрессия генов *GSTM1* и *GSTP1* снижала выживаемость больных с различными видами рака при проведении ХТ [19].

Противоположные результаты были получены при ХТ колоректального рака (КРР). Выживаемость пациентов, получающих адъювантную и паллиативную ХТ, была значительно снижена с одной копией гена *GSTM1* (гетерозигота) и незначительно у пациентов с «нулевым» генотипом по сравнению с носителями двух копий генов. Вместе с тем полиморфизмы

*GSTP1* и *GSTT1* в этом же исследовании не оказывали влияния на выживаемость [20]. В другом исследовании при изучении выживаемости пациентов с КРП, получавших ХТ 5-фторурацилом/оксалиплатином, было отмечено, что полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* не оказывали статистически значимого влияния на клинический ответ и выживаемость пациентов. Однако была выявлена ассоциация между полиморфизмом *GSTP1 Ile105Val* и лучшей выживаемостью пациентов. Авторы предполагают, что это связано с низкой экспрессией *GSTT1* и *GSTM1* и высокой *GSTP1* в КРП [21].

Вместе с тем интересные данные были получены для *GSTM1 Csejtei* и соавт. при лечении КРП. Было выявлено, что выживаемость у пациентов с КРП при *GSTM1-0* ниже, чем *GSTM1-1*, однако основное влияние на выживаемость оказывала стадия заболевания, и чем выше стадия, тем хуже прогноз. Авторы исследования делают справедливый вывод, что исследуемые полиморфизмы влияют на безрецидивную выживаемость (БРВ), однако более сильным влиянием обладает стадия заболевания. То есть *GSTM1* имеет шанс успешно использоваться при планировании персонализированной терапии у больных со сходными стадиями [22].

С другой стороны, ряд авторов отмечает обратную закономерность, которая проявилась в ухудшении выживаемости у пациентов с наличием делеции генов *GST* при проведении ХТ. Так, Andrade и соавт., изучив влияние полиморфизмов гена *GSTT1* у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, установили, что выживаемость при наличии делеции гена хуже, чем при нормальном варианте. Так, при наличии делеции она составляла 48,2 %, а при «диком» типе 80,5 %. Авторы считают, что «нулевой» генотип *GSTT1*, приводящий к сниженной ферментативной активности, связан с более слабым ответом на терапию [23]. Изучая влияние полиморфизмов генов *GST* на выживаемость при раке желудка, Wang и соавт. пришли к выводу, что делетированные варианты генов *GSTT1*, *GSTM1* связаны с повышенным риском летальных исходов, по-видимому, из-за нарушения способности детоксикации оксалиплатина. В то же время противоречивые результаты исследования они связывают с различными факторами риска в разных этнических группах [24]. Другие исследователи считают, что *GSTM1-0* связан с худшей выживаемостью по сравнению с нормальным генотипом у пациентов с РЛ. Риск летальных исходов в данной группе при наличии делеции гена *GSTM1* повышался в 1,36 раза. Связи между полиморфными вариантами *GSTT1* и *GSTP1* как в общей группе больных, так и получавших ХТ выявлено не было [25].

Вместе с тем существует мнение, что полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* не оказывает какого-либо влияния на выживаемость пациентов. Моисеев

и соавт. обнаружили отсутствие влияния полиморфизмов генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTAI1* на БРВ у больных РЯ, получавших ХТ циклофосфамидом и цисплатином [26]. Аналогичные данные приводит Nasr и соавт., в результате обследования 50 пациентов с острым миелоидным лейкозом не было обнаружено корреляции между полиморфными вариантами генов *GSTT1* и *GSTM1* с ОБ и БРВ. Следует отметить небольшой период наблюдения 18 мес. Однако при наличии мутантного аллеля *GSTP\*105 Val* ОБ и БРВ была значительно лучше по сравнению с нормальным генотипом [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивость данных о влиянии полиморфизмов генов *EPHX1* и семейства *GST* на эффективность лекарственной терапии не позволяют им в настоящее время быть надежными прогностическими маркерами, однако дальнейшая разработка этого вопроса позволит увеличить эффективность фармакотерапии и уменьшить число нежелательных явлений.

Таким образом, при анализе литературы нами не получено однозначного ответа о влиянии активности генов *GSTM1*, *GSTT1*, *EPHX1* на эффективность химиотерапии. Поскольку этот вопрос представляет клинический интерес и отсутствует единое мнение, то актуальность проблемы несомненна, а исследования в этой области имеют ценность.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Богуш Т.А., Башарина А.А., Богуш Е.А. и др. Фармакогенетика противоопухолевых препаратов: фундаментальные и клинические аспекты : монография. М.: Изд-во Московского университета, 2022. 130 с.
2. Сычёв Д.А., Мошетова Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):3–10.
3. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.
4. Almazroo O., Miah M., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in liver disease*. 2017;21(1):1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
5. Benedetti M., Whomsley R., Poggesi I. et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(3):344–390. doi: 10.1080/10837450902891295.
6. Савельева М.И., Поддубная И.В. Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновленный систематический обзор). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):42–46.
7. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):401–454.

8. Cheng H., Huang C., Tang G. et al. Emerging role of EPHX1 in chemoresistance of acute myeloid leukemia by regulating drug-metabolizing enzymes and apoptotic signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2019;58(5):808–819. doi: 10.1002/mc.22973.
9. Gautheron J., Jéru I. The Multifaceted Role of Epoxide Hydrolases in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:13. doi: 10.3390/ijms22010013.
10. Ikeda R., Vermeulen L., Lau E. et al. Isolation and characterization of gemcitabine-resistant human non-small cell lung cancer A549 cells. *International journal of oncology*. 2011;38(2):513–519. doi: 10.3892/ijo.2010.866.
11. Sun R., Dong C., Li R. et al. Proteomic Analysis Reveals that EPHX1 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in a Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Proteomics. Clinical applications*. 2020;14(4):e1900080. doi: 10.1002/prca.201900080.
12. Xiang Z., Snouwaert J., 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 metabolism and disposition : the biological fate of chemicals*. 2014;42(6):1074–1083. doi: 10.1124/dmd.113.056481.
13. Helsby N., Yong M., van Kan M. et al. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(9):1925–1934. doi: 10.1111/bcp.14031.
14. Dirven H., van Ommen B., van Bladeren P. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*. 1994;54(23):6215–6220.
15. Li C., Zhao Z., Hu M., Liu R. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(7):3247–3252. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3247.
16. Beeghly A., Katsaros D., Chen H. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecologic oncology*. 2006;100(2):330–337. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.035.
17. Ambrosone C., Sweeney C., Coles B. et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001;61(19):7130–7135. PMID: 11585745.
18. Bernig T., Ritz S., Brodt G. et al. Glutathione-S-transferases and Chemotherapy Resistance of Hodgkin's Lymphoma Cell Lines. *Anticancer research*. 2016;36(8):3905–3915.
19. Singh R., Reindl K. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. doi: 10.3390/antiox0050701.
20. Funke S., Timofeeva M., Risch A. et al. Genetic polymorphisms in GST genes and survival of colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2010;11(1):33–41. doi:10.2217/pgs.09.132.
21. Stoehlmacher J., Park D., Zhang W. et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(12):936–942. doi: 10.1093/jnci/94.12.936.
22. Csejtei A., Tibold A., Varga Z. et al. GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer. *Anticancer research*. 2008;28(3B):1917–1922. PMID: 18630481.
23. Andrade F., Feliciano S., Sardou-Cezar I. et al. Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Epidemiology, Molecular Features, and Importance of GST-Theta 1 in Chemotherapy Response and Outcome. *Frontiers in oncology*. 2021;11:642744. doi: 10.3389/fonc.2021.642744.
24. Wang Z., Zhou J., Luo L. et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in the survival of gastric cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(4):1515–1518. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1515.
25. Sweeney C., Nazar-Stewart V., Stapleton P. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and survival among lung cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2003;12(6):527–533.
26. Моисеев А.А., Хрунин А.В., Павлюшина Е.М. и др. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и результаты химиотерапии рака яичников. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2008;1:59–63.
27. Nasr A., Sami R., Ibrahim N., Darwish D. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian journal of cancer*. 2015;52:490–495.

## REFERENCES

- Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A. et al. Pharmacogenetics of antitumor drugs: fundamental and clinical aspects: monograph. Moscow, Moscow University Publishing House, 2022. 130 p. (In Russ.).
- Sychev D.A., Moshetova L.K. Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020; 1:3–10. (In Russ.).
- Shumatova T.A., Kovalenko D.V. The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2021;4:16–20. (In Russ.).
- Almazroo O., Miah M., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in liver disease*. 2017;21(1):1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
- Benedetti M., Whomsley R., Poggesi I. et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(3):344–390. doi: 10.1080/10837450902891295.
- Savelyeva M.I., Poddubnaya I.V. New opportunities of pharmacogenetics approach to personalized tamoxifen therapy (updated systematic review). *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;1:42–56. (In Russ.).
- Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the

colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors*. 2022;12(3s2-1):401–454. (In Russ.).

8. Cheng H., Huang C., Tang G. et al. Emerging role of EPHX1 in chemoresistance of acute myeloid leukemia by regulating drug-metabolizing enzymes and apoptotic signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2019;58(5):808–819. doi: 10.1002/mc.22973.

9. Gautheron J., Jéru I. The Multifaceted Role of Epoxide Hydrolases in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:13. doi: 10.3390/ijms22010013.

10. Ikeda R., Vermeulen L., Lau E. et al. Isolation and characterization of gemcitabine-resistant human non-small cell lung cancer A549 cells. *International journal of oncology*. 2011;38(2):513–519. doi: 10.3892/ijo.2010.866.

11. Sun R., Dong C., Li R. et al. Proteomic Analysis Reveals that EPHX1 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in a Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Proteomics. Clinical applications*. 2020;14(4):e1900080. doi: 10.1002/prca.201900080.

12. Xiang Z., Snouwaert J., 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 metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2014;42(6):1074–1083. doi: 10.1124/dmd.113.056481.

13. Helsby N., Yong M., van Kan M. et al. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(9):1925–1934. doi: 10.1111/bcp.14031.

14. Dirven H., van Ommen B., van Bladeren P. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*. 1994;54(23):6215–6220.

15. Li C., Zhao Z., Hu M., Liu R. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(7):3247–3252. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3247.

16. Beeghly A., Katsaros D., Chen H. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecologic oncology*. 2006;100(2):330–337. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.035.

17. Ambrosone C., Sweeney C., Coles B. et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001;61(19):7130–7135. PMID: 11585745.

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

#### Информация об авторах

Изабелла Самсоновна Гулян – ассистент института хирургии, Тихоокеанский медицинский университет; врач-онколог, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ✉ isabella.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

Екатерина Валерьевна Елисеева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор, Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия; [elisееva@tgmu.ru](mailto:elisееva@tgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Владимир Иосифович Апанасевич – доктор медицинских наук, профессор института хирургии, Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия; [oncolog2222@mail.ru](mailto:oncolog2222@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Грант Самсонович Гулян – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; [gulyang@mail.ru](mailto:gulyang@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5217-653X>

18. Bernig T., Ritz S., Brodt G. et al. Glutathione-S-transferases and Chemotherapy Resistance of Hodgkin's Lymphoma Cell Lines. *Anticancer research*. 2016;36(8):3905–3915.

19. Singh R., Reindl K. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. doi: 10.3390/antiox0050701.

20. Funke S., Timofeeva M., Risch A. et al. Genetic polymorphisms in GST genes and survival of colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2010;11(1):33–41. doi:10.2217/pgs.09.132.

21. Stoehlmacher J., Park D., Zhang W. et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(12):936–942. doi: 10.1093/jnci/94.12.936.

22. Csejtei A., Tibold A., Varga Z. et al. GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer. *Anticancer research*. 2008;28(3B):1917–1922. PMID: 18630481.

23. Andrade F., Feliciano S., Sardou-Cezar I. et al. Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Epidemiology, Molecular Features, and Importance of GST-Theta 1 in Chemotherapy Response and Outcome. *Frontiers in oncology*. 2021;11:642744. doi: 10.3389/fonc.2021.642744.

24. Wang Z., Zhou J., Luo L. et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in the survival of gastric cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(4):1515–1518. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1515.

25. Sweeney C., Nazar-Stewart V., Stapleton P. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and survival among lung cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2003;12(6):527–533.

26. Moiseyev A. A., Khrunin A. V., Pavlyushina E. M., Pirogova N. A., Gorbunova V. A., Limborskaya S. A. Polymorphism of glutathione-s-transferase genes and outcomes of chemotherapy in ovarian cancer. *Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008;1:59–63(In Russ.).

27. Nasr A., Sami R., Ibrahim N., Darwish D. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian journal of cancer*. 2015;52:490–495.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024; одобрена после рецензирования 28.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Information about the authors**

Izabella S. Gulyan – Assistant at the Institute of Surgery, Pacific Medical University; Oncologist, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <sup>✉</sup> isabella.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

Ekaterina V. Eliseeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-Rector, Pacific Medical University, Vladivostok, Russia; [eliseeva@tgmu.ru](mailto:eliseeva@tgmu.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Vladimir I. Apanasevich – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Institute of Surgery, Pacific Medical University, Vladivostok, Russia; [oncolog2222@mail.ru](mailto:oncolog2222@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Grant S. Gulyan – Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; [gulyang@mail.ru](mailto:gulyang@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5217-653X>

The article was submitted 17.04.2024; approved after reviewing 28.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.