

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

Шебуняева Яна Юрьевна

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

1.5.7. Генетика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Поспелова Татьяна Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Вавилин Валентин Андреевич

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Лимфома Ходжкина: клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии.	15
1.2 Ранняя и поздняя токсичность сочетанной химиолучевой терапии при лимфоме Ходжкина.	19
1.3 Метаболизм лекарств, применяемых в терапии Лимфомы Ходжкина, и его роль в формировании терапевтических и побочных эффектов.	30
1.3.1 Препараты, используемые в программах полихимиотерапии лимфомы Ходжкина, механизм их терапевтического эффекта, данные о побочных эффектах и факторах риска их развития.	30
1.3.2 Цитохром Р450-зависимый метаболизм как инициирующий этап гепатотоксичности лекарств, применяемых для лечения лимфомы Ходжкина. Краткая характеристика суперсемейства цитохромов Р450.	34
1.3.3 Генетическая вариабельность нуклеотидной последовательности белков – участников метаболизма и транспорта лекарств, применяемых в программах полихимиотерапии лимфомы Ходжкина.	37
1.4 Роль микроРНК в опухолевом гемопоэзе и регуляции генов метаболизма противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина.	41
1.5 Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии.	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	47
2.1 Дизайн исследования.	47
2.2 Клиническая характеристика обследованных.	48
2.3 Методы исследования.	53
2.4 Статистическая обработка материала.	75
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	78
3.1 Оценка развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина на	

фоне проводимой программной полихимиотерапии.	78
3.2 Структура гематологической токсичности у больных лимфомой Ходжкина.	90
3.3 Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии как проявление кардиологической токсичности.	97
3.4 Исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, <i>GSTP1</i> и <i>ABCB1</i> у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гепатотоксических осложнений.	100
3.5 Исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохрома P450 и их связь со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка у больных лимфомой Ходжкина.	114
3.6 Исследование уровней экспрессии микроРНК у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии I линии.	116
3.7 Исследование уровней экспрессии микроРНК у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гематологической токсичности у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии I линии.	120
3.8 Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии.	123
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	149
ВЫВОДЫ.	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	156
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) представляет собой лимфопролиферативную клональную опухоль с малочисленной популяцией злокачественных клеток Ходжкина / Березовского – Рид – Штернберга [132]. В структуре онкологической патологии заболевание относится к группе редких и возникает чаще в двух возрастных диапазонах: 15–40 лет, достигая максимума в интервале 20–25 лет, и после 50 лет, совпадая с повышением числа онкологических заболеваний в популяции [21]. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости лимфомой Ходжкина среди лиц молодого трудоспособного возраста [130]. Вместе с тем, ЛХ относят к группе высококурабельных опухолевых процессов с возможностью достижения ремиссии у 80–85 % больных при своевременной противоопухолевой терапии [55].

Выбор химиотерапевтического протокола определяется клинической стадией заболевания. Для пациентов с I-II стадиями стандартом являются 2–4 цикла ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией на зоны исходного поражения. На поздних (III-IV) стадиях применяется комбинированная химиотерапия ABVD и/или BEACOPP 6–8 циклов (циклофосфан, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин) с последующей консолидирующей лучевой терапией [21; 38].

Неизбежным следствием специфического лечения является развитие токсических осложнений, ассоциированных с применением программной полихимиотерапии (ПХТ) [9; 119]. При этом возникающая токсичность имеет четкую органоспецифичность и связана с выбранными группами химиопрепаратов [223]. Детальное понимание механизмов возникновения и развития токсических эффектов будет способствовать совершенствованию терапевтических подходов, улучшению переносимости полихимиотерапии, а, следовательно, к увеличению эффективности выбранной программы лечения и

повышению качества жизни больных [113]. Большинство лекарств являются для организма чужеродными химическими соединениями и подвергаются биотрансформации ферментами, в основном, печеночной локализации, которые облегчают их выведение из организма, сокращая время пребывания и предотвращая токсичность [1].

Химические реакции изменения структуры и экскреции инородных соединений протекают в два этапа – этап биотрансформации, состоящий из фазы метаболических изменений и фазы конъюгации, и этап транспорта и выведения продуктов из организма [8]. Большинство реакций I фазы катализируется преимущественно в печени цитохромом P450 (CYP), гемосодержащим белком, связанным с мембранами эндоплазматического ретикулума [25]. У человека обнаружено 18 семейств цитохрома P450, различающихся по аминокислотной последовательности. Три из них (CYP1, CYP2, CYP3) ответственны за процессы биотрансформации большинства чужеродных соединений [26]. Среди 57 выявленных у человека изоферментов CYP, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 [30; 224; 264]. Одним из важных факторов, влияющих на ферментативную активность цитохромов P450, является генетический полиморфизм (существование различных вариантов нуклеотидных последовательностей (ВНП) локуса (аллелей) у различных индивидуумов с частотой в популяции не менее 1 %) [16]. Различные аллели генов этого суперсемейства приводят к значительной вариабельности активности белковых продуктов или экспрессии этих генов и, как следствие, к вариабельности ответа на лекарственное воздействие в популяции [39]. Это является причиной различной реакции индивидуумов на лекарственные препараты [54; 106]. Носительство неактивного аллеля, особенно в гомозиготном состоянии, может привести к замедлению метаболизма и усилению токсичности противоопухолевых средств, а повышенная ферментативная активность – к ускоренной биотрансформации лекарств и неэффективности терапии [25; 26]. Также известно, что важным регулятором экспрессии генов цитохромов P450 являются микроРНК – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК [265].

Предполагают, что изменение их уровня у больных с ЛХ может стать причиной накопления токсических эффектов специфической терапии [193]. Указанное делает актуальным изучение вариабельности нуклеотидной последовательности генов изоферментов цитохрома P450 и экспрессии ряда регуляторных микроРНК для оптимизации терапии и раннего прогнозирования ассоциированных с полихимиотерапией токсических эффектов.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время литературные данные о значении полиморфизма генов цитохрома P450 в изменениях метаболизма противоопухолевых препаратов и их ассоциации с токсическими осложнениями программной ПХТ у больных ЛХ противоречивы, немногочисленны и требуют дальнейшего изучения. Существует достаточное количество исследований, посвященных оценке взаимосвязи применения цитостатических препаратов, в частности доксорубицина, с формированием кардиотоксических осложнений у больных раком молочной железы с различными вариантами нуклеотидной последовательности генов цитохрома P450, *GSTP1* и *ABCB1* [145; 209]. Однако, исследований, в которых у больных ЛХ было бы изучено влияние полиморфизма генов биотрансформации и транспорта цитостатических агентов проводимой ПХТ их метаболитов на развитие токсических осложнений, крайне мало.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных ЛХ, повышение эффективности терапии и достижение высоких показателей безрецидивной выживаемости, возникновение токсических осложнений терапии, в том числе и гепатотоксичности, приводящее к снижению уровня качества жизни больных, остается актуальной проблемой [4; 55]. Так, цитотоксические агенты, применяемые в программной ПХТ 1 линии у пациентов с ЛХ, повреждают быстроделющиеся клетки костного мозга и легочный интерстиций, ингибируют топоизомеразу II кардиомиоцитов, а также активируют процесс фиброгенеза в печени [15; 17; 19; 41].

Печень является основным органом метаболизма применяемых противоопухолевых средств у больных ЛХ [43]. Процессы биотрансформации лекарственных препаратов и экскреции их метаболитов осуществляются при участии ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и P-гликопротеина, кодируемых соответствующими генами [224; 257; 259]. Вариабельность нуклеотидных последовательностей, присущая этим генам, может влиять на скорость метаболизма противоопухолевых веществ и других ксенобиотиков, повышая риск развития тяжелых токсических осложнений, ухудшая качество жизни и приводя к инвалидизации или даже летальному исходу [16; 30; 143; 227; 251; 264].

В то же время известно, что экспрессия генов цитохромов P450, как и активация процессов апоптоза, а затем и фиброза в печени, находится под контролем микроРНК, уровень которых, тем самым, может влиять на скорость метаболизма противоопухолевых препаратов и развитие тяжелых органотоксических эффектов [193; 194].

Таким образом, изучение ассоциации полиморфных вариантов генов (или ВНП) биотрансформации и экскреции препаратов программной ПХТ с развитием побочных эффектов проводимой терапии является актуальной научной задачей.

Цель исследования

Изучить ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, участвующих в метаболизме и транспорте противоопухолевых препаратов, с переносимостью проводимой полихимиотерапии I линии на различных этапах лечения у больных лимфомой Ходжкина.

Задачи исследования

1) Изучить проявления гематологической и негематологической токсичности, связанной с лечением по протоколам полихимиотерапии I линии (ABVD и BEACOPP) у пациентов с лимфомой Ходжкина.

2) Определить суммарные курсовые дозы цитостатических препаратов, используемых в полихимиотерапии I линии, превышение которых достоверно ассоциировано с риском гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина.

3) Исследовать варианты нуклеотидной последовательности генов *GSTP1*, *ABCB1* и цитохромов P450 (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A1*, *CYP2B6*) в периферической крови больных лимфомой Ходжкина и оценить их ассоциацию с частотой эпизодов гематологической и негематологической токсичности.

4) В опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных лимфомой Ходжкина изучить экспрессию наиболее значимых для клеток Березовского – Рид – Штернберга микроРНК и оценить ее ассоциацию с развитием органотоксических эффектов терапии.

5) Оценить качество жизни больных лимфомой Ходжкина на этапах до и после проведения программной полихимиотерапии по протоколам I линии (ABVD и BEACOPP) и выявить его ассоциацию с гематологической и негематологической токсичностью.

Научная новизна

На новом методическом уровне определены клинические и молекулярно-генетические предикторы формирования органной токсичности у больных ЛХ. Установлено, что суммарная доза этопозиды $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,50$ мг являются значимыми факторами риска формирования гепатотоксичности у пациентов с ЛХ.

Впервые определены взаимосвязи вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* с уровнем показателей активности печеночных трансаминаз, маркеров холестаза после проведения программной ПХТ у больных ЛХ, проживающих в Новосибирской области. Выявлена взаимосвязь снижения сократительной способности миокарда как проявления кардиологической токсичности и наличия у больных ЛХ ВВП генов цитохрома P450.

Впервые проведена оценка экспрессии микроРНК в опухолевой ткани у пациентов с ЛХ и определена ее взаимосвязь с биохимическими показателями, отражающими функциональную активность печени. Выявлены закономерности экспрессии ряда микроРНК у больных ЛХ с установленной гепатотоксичностью, проявляющейся синдромами цитолиза и холестаза.

Впервые обнаружена взаимосвязь между снижением экспрессии ряда микроРНК и уменьшением количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Выявлено, что анемия средней (2 ст.) и тяжелой (3-4 ст.) степени тяжести статистически значимо ($p < 0,050$) чаще определялась у больных ЛХ с более высокой экспрессией let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p, чем у пациентов с низкими значениями экспрессии этих микроРНК.

Впервые определены ассоциации между снижением данных шкал качества жизни (СФ, ОЗ, ПЗ и ФФ) у больных ЛХ после проведения ПХТ и уровнем показателей цитолиза гепатоцитов (АСТ), анемии и снижения ФВЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании научно доказано значение отдельных ВНП гена *ABCBI* (rs1128503, rs1045642 и rs2032582), уровня экспрессии ряда микроРНК (miРНК-23a-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-205-5p, let-7c-5p, miРНК-96-5p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p), активности биохимических маркеров, суммарных доз цитостатических препаратов в прогнозировании гепатотоксичности у больных ЛХ. Научно обосновано значение ВНП гена *P450* (rs1065852 *CYP2D6*10*, rs35742686 *CYP2D6*3* и rs1799853 *CYP2C9*2*) в развитии снижения сократительной способности миокарда как проявления кардиологической токсичности у больных ЛХ.

Определены пороговые значения суммарных доз цитостатических препаратов, которые могут быть использованы в практической медицине для выявления группы неблагоприятного прогноза гепатотоксичности у больных ЛХ как самостоятельные и независимые факторы: суммарная доза этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,50$ мг.

Выявлены молекулярно-генетические детерминанты развития гематологической токсичности в дебюте заболевания: увеличение экспрессии *let-7c-5p*, *миРНК-185-5p* и *миРНК-128-3p* в опухолевых биоптатах лимфатических узлов в дебюте заболевания ассоциированы с развитием анемии после перенесенной ПХТ, при этом наиболее значимым предиктором развития анемии тяжелой степени является *миРНК-128-3p*. Полученные данные могут быть использованы для стратификации больных ЛХ в терапевтические группы с целью индивидуализации терапии и увеличения ее безопасности.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследовательская деятельность была направлена на изучение наличия ассоциаций между определенными ВНП генов *GSTP1*, *ABCB1*, семейства изоферментов цитохромов P450, участвующих в метаболизме и транспорте противоопухолевых препаратов у больных ЛХ, с развитием органотоксических осложнений программной ПХТ, и связанным с ними снижением уровня качества жизни пациентов. Исследование было наблюдательным, включало в себя элементы как проспективного, так и одномоментного исследования. Объектом исследования являлись пациенты с впервые выявленной ЛХ на разных этапах химиолучевой терапии. Предмет исследования: ВНП генов *GSTP1*, *ABCB1*, семейства изоферментов цитохромов P450, уровни микроРНК, лабораторные и инструментальные критерии органной токсичности, качество жизни больных ЛХ. Выводы сделаны на основании полученных результатов ROC-анализа, расчета отношения шансов (ОШ), корреляционного анализа, MDR-анализа.

Положения, выносимые на защиту

1 Больные лимфомой Ходжкина имеют высокий риск гепатотоксичности после перенесенной полихимиотерапии I линии (ABVD и BEACOPP), проявляющейся развитием синдромов цитолиза и холестаза и ассоциированной с суммарными дозами этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,50$ мг, уровнем экспрессии *let-7c-5p*, *миРНК-23a-3p*, *миРНК-148b-3p*,

миРНК-205-5p, миРНК-96-5p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p, а также наличием вариантов нуклеотидной последовательности rs1128503, rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*.

2. Наличие аллеля Т в генотипах *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2* и делеция аллеля А в генотипе *CYP2D6*3* ассоциированы с риском снижения сократительной способности миокарда как проявления кардиологической токсичности у больных ЛХ после перенесенной полихимиотерапии I линии (ABVD и BEACOPP).

3. Уровень экспрессии let-7c-5p, миРНК-185-5p и миРНК-128-3p в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных лимфомой Ходжкина ассоциирован с развитием анемии после перенесенной полихимиотерапии I линии (ABVD и BEACOPP).

Степень достоверности

Степень достоверности полученных результатов исследования определялась соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, репрезентативным объемом клинических наблюдений (122 больных ЛХ, 46 человек, составивших группу контроля), количеством выполненных клиничко-лабораторных (общеклинических исследований: общего и биохимического анализа крови), инструментальных (УЗИ печени, ЭХО-КГ), молекулярно-генетических исследований (определение ВВП генов цитохромов P450, *GSTP1*, *ABCB1* и уровня экспрессии ряда микроРНК методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени), а также оценкой качества жизни до и после программной ПХТ (с использованием стандартного опросника SF-36). Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистического анализа (ROC-анализ, дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, расчет отношения шансов, корреляционный анализ, MDR-анализ) и детально проанализированы. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными (протокол № 9 от 29 августа 2024 г.).

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно пункту 4 – «Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных» и паспорту научной специальности 1.5.7 Генетика, а именно пункту 19 – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия» и пункту 24 – «Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генотерапия».

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 27-м Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА 2022) (Вена, Австрия); 18-й Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2021); 5-м и 7-м конгрессах гематологов (Москва, 2020, 2024); Всероссийском терапевтическом конгресса с международным участием Боткинские чтения (Санкт-Петербург, 2021).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» и проблемной комиссии «Функциональные основы гомеостаза» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024) и межлабораторном научном семинаре ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной

медицины» (Новосибирск, 2024).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АА-АА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных и 4 статьи в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К1 и 2 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 265 источниками, из которых 218 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 34 таблиц и 35 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены: сбор и анализ литературных данных, ведение и клиническое обследование больных ЛХ, написание статей по теме диссертационной работы, интерпретация результатов специальных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований, статистическая обработка полученных данных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лимфома Ходжкина: клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным клональным В-клеточным лимфопролиферативным новообразованием, характеризующимся наличием в опухолевом субстрате немногочисленной популяции клеток Ходжкина, Березовского – Рид – Штернберга (БРШ), а также лакунарных, мумифицированных и LP-клеток [21; 49]. Общая заболеваемость ЛХ в странах Европейского союза и Соединенных Штатах Америки составляет от 2,3 до 2,8 случаев на 100 000 населения в год [55; 132]. В России показатель заболеваемости ЛХ ежегодно достигает 2,2 случаев на 100 тыс. населения [21]. Заболеваемость ЛХ имеет два основных пика, соответствующих возрастным периодам молодого возраста – 20–30 лет, и старшего возраста – после 55 лет [55]. У мужчин заболевание диагностируется чаще, чем у женщин, в том числе и в педиатрической популяции, около 85 % всех выявленных случаев – у лиц мужского пола [208].

Клинические и биологические исследования делят это заболевание на две гистологические группы: классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и лимфома Ходжкина с нодулярным типом лимфоидного преобладания (НЛПЛХ), отличающиеся клиническими и патогистологическими характеристиками [72; 108; 169]. Около 95 % выявляемых случаев ЛХ приходится на ее классический вариант, который включает в себя нодулярный склероз I и II типа, смешанно-клеточный вариант, тип лимфоидного истощения и богатый лимфоцитами [78; 118; 151].

Природа заболевания остается неизвестной, однако, наиболее часто развитие патологического процесса связывают с воздействием вирусных агентов, в том числе, вируса Эпштейна – Барр, наследственностью и длительной иммуносупрессией [55; 130]. Так, заболеваемость ЛХ значительно выше среди

ВИЧ-инфицированной популяции, чем среди населения в целом [132; 238]. Частота ЛХ также увеличивается после трансплантации солидных органов и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, такими как ревматоидный артрит (отношение шансов (ОШ = 2,7), системная красная волчанка (ОШ = 5,8) и саркоидоз (ОШ = 14,1) [67].

По данным многочисленных исследований, значительный вклад в реализацию риска развития ЛХ принадлежит патологическому влиянию вируса Эпштейна-Барр [97]. В последние годы одним из наиболее актуальных патогенетических механизмов считается уклонение опухолевых клеток от иммунного противоопухолевого надзора, ассоциированное с экспрессией на злокачественных клетках лигандов запрограммированной клеточной смерти PD-1, PD-L1 и/или PD-L2 [85; 206; 207].

Интересными представляются исследования, посвященные вопросам нарушений в системе белка p53 и их влияния на патогенез ЛХ. Мутации гена *TP53* могут быть вовлечены в патогенез некоторых случаев ЛХ [226] и, возможно, являются причиной геномной нестабильности, наблюдаемой при ЛХ, а также частого возникновения поздних осложнений, таких как вторичная опухоль [29; 215].

Как и большинство лимфопролиферативных заболеваний, ЛХ имеет яркую и многообразную клиническую картину, присутствующую у большей части пациентов [49]. Одним из обязательных диагностических критериев является увеличение лимфатических узлов. В 50–70 % случаев поражаются шейно-надключичные и медиастинальные лимфатические узлы [88]. У 1–5 % больных в опухолевый процесс первично вовлекаются экстранодальные органы (легкие, желудочно-кишечный тракт, селезенка, мягкие ткани, миндалины) [112; 216].

В трети диагностированных случаев ЛХ обращает на себя внимание наличие выраженной общей симптоматики – В-симптомов, проявляющихся профузной ночной потливостью, упорной лихорадкой $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, не связанной с течением какого-либо инфекционного процесса, имеющей как волнообразный характер, так и возникновение температурных пиков через разновременные

промежутки, и прогрессирующей потерей веса ($> 10\%$ массы тела за 6 месяцев) [21; 55]. Некоторые пациенты с ЛХ отмечают появление выраженного кожного зуда, при котором прием симптоматических препаратов практически не приносит облегчения [21; 78; 118; 151].

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) [38], определение стадии заболевания осуществляется с использованием критериев классификации Ann Arbor в модификации Cotswolds (1989 г.). К основным инструментальным методам визуализации относят компьютерную томографию (КТ) и позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) [21]. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой обладает высокой чувствительностью и специфичностью при ЛХ. Созданная 5-балльная «шкала Довиля» помогла проложить путь к риск-адаптированной терапии на основе промежуточных результатов ПЭТ и позже установить роль ПЭТ-КТ на начальной стадии и в конце лечения [238].

Для выбора оптимальной программы полихимиотерапии (ПХТ) необходимо определение одной из прогностических групп, которые, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG), включают: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии [38; 236].

Для пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом стандартом первой линии программной ПХТ является проведение 2–4 циклов ABVD (доксорубицин – 25 мг/м^2 , блеомицин – 10 IU/м^2 , винбластин – 6 мг/м^2 , дакарбазин – 375 мг/м^2) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на исходно пораженные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр [21]. После проведения ПЭТ-КТ у пациентов моложе 50 лет с ранними стадиями (I-IIA и IB) и неблагоприятным прогнозом (с массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией) при условии соматически сохранного статуса протоколом выбора является комбинация 2 циклов BEACOPP-эскалированного (циклофосфан – 1250 мг/м^2 , адрибластин – 35 мг/м^2 , вепезид – 200 мг/м^2 , прокарбазин – 100 мг/м^2 ,

преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²) и 2 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на исходно пораженные зоны. При отсутствии возможности проведения ПЭТ-КТ перед стартом ПХТ, всем пациентам с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом следует начинать терапию по программам, разработанным для больных с распространенными стадиями [38].

Для возможности достижения ремиссии в оптимальные сроки всем пациентам моложе 50 лет с распространенными стадиями ЛХ при наличии выраженных общих симптомов интоксикации (В-симптомов) должны проводиться интенсифицированные программы ПХТ, представленные: 8 циклами BEACOPP-14 (циклофосфан – 650 мг/м², адриабластин – 25 мг/м², вепезид – 100 мг/м², прокарбазин – 100 мг/м², преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²), 6 циклами BEACOPP-эскалированный или 6 циклов EACOPP-14 (блеомицин исключен из курса) с последующей ЛТ СОД 30–36 Гр на остаточный объем опухолевых масс размером 2,5 см и более [21; 38]. При отсутствии значимой коморбидной патологии у пациентов в возрасте 50–60 лет с распространенными стадиями целесообразно проведение 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с ЛТ СОД 30 Гр на остаточный опухолевый объем размером более 2,5 см [21; 38; 55].

Соматически сохранным пациентам в возрасте моложе 50 лет с рефрактерным, а также рецидивирующим течением заболевания показано проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [38]. Для подготовки к этапу ВДХТ необходимо проведение второй линии терапии, включающей программы DНАР (дексаметазон – 40 мг, высокодозный цитарабин – 2000 мг/м², цисплатин – 100 мг/м²), IGEV (гемзар 800 мг/м², ифосфамид 2 000 мг/м², винорелбин 20 мг/м², преднизолон 100 мг/м²), а также другие доступные схемы [21]. Для больных с рефрактерной или рецидивирующей классической ЛХ после проведения ВДХТ с аутоТГСК или для пациентов не кандидатов на аутоТГСК после 2 и более линий терапии, рекомендовано лечение

в монорежиме (от 8 до 16 циклов) с использованием таргетного агента – моноклонального анти-CD30+ антитела брентуксимаба ведотина. В случае рецидива необходимо использовать ингибиторы иммунных контрольных точек: пембролизумаб или ниволумаб в монорежиме до прогрессирования или непереносимой токсичности [21; 38].

Несмотря на значительные достигнутые успехи в лечении ЛХ, актуальной проблемой остается высокий риск формирования ранних и поздних токсических осложнений, связанных с применением программной ПХТ и лучевой терапии [9]. К наиболее часто регистрируемым органотоксическим эффектам относят нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, кроветворной, мочевыделительной, пищеварительной (включая гепатотоксичность) систем, а также возникновение бесплодия и вторичных злокачественных новообразований [223].

Таким образом, ведущей целью лечения пациентов с ЛХ является достижение оптимального баланса между использованием высокоэффективных программ химиолучевой терапии, получением оптимальных результатов лечения в виде стойкой полной ремиссии и минимизацией токсических эффектов от ее проведения или полным их отсутствием.

1.2 Ранняя и поздняя токсичность сочетанной химиолучевой терапии при лимфоме Ходжкина

В настоящее время ЛХ является одним из наиболее успешно излечиваемых опухолевых заболеваний [130]. Применение современных программ лечения, состоящих, как правило, из комбинации ПХТ и консолидирующей ЛТ, позволяет излечивать до 90 % пациентов даже при распространенных стадиях заболевания [21]. Вместе с тем, лечение больных ЛХ отличается разнообразием комбинаций применяемых цитостатических препаратов, доз и объемов облучения органов и тканей [236]. Свойственная цитостатическим агентам острая токсичность, прежде всего в отношении костного мозга и легких, преодолевается непосредственно в

процессе проведения ПХТ, а осложнения, связанные с отдаленными ее проявлениями, могут проявиться сразу после лечения (гипогонадизм), либо спустя несколько лет (пневмофиброз, миокардиальный фиброз) и десятилетий (постметахронные злокачественные опухоли) [9; 227].

Гематологическая токсичность химиотерапии ЛХ

Большинство химиопрепаратов, используемых в терапии ЛХ оказывают максимальное повреждающее действие на быстро делящиеся клетки [219]. В эту категорию, помимо опухолевых клеток, попадают здоровые клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга [97; 126]. В различных исследованиях было показано, что для многих опухолевых заболеваний является характерным увеличение интенсивности спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови, нарастающее при отсутствии эффекта от противоопухолевой терапии [65; 88]. Преобладание продукции активированных кислородных метаболитов в результате повышения их образования или истощения антиоксидантов, сопровождающееся активацией деструктивных процессов, получило название «оксидантный стресс» [80; 190].

Таким образом, для многих типов опухолей активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на эффективность лечения и прогноз заболевания [17]. При злокачественном росте развивается дисбаланс между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и уровнем функциональной активности системы антиоксидантной защиты [239]. Как следствие указанных процессов, среди наиболее распространенных побочных эффектов применения химиотерапии отмечают миелотоксичность [65; 97].

Миелотоксичность приводит к снижению числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что снижает естественную защиту организма против инфекции [52]. Не менее распространенным побочным эффектом ПХТ является снижение гемоглобина, что вызывает анемию, которая также ухудшает переносимость инфекции [52; 67]. Гематологические осложнения ПХТ разной степени выраженности встречаются у 88 % больных онкологического профиля

[80]. Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений, серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии может стать изменение сроков проведения очередного курса ПХТ или редуцирование дозы препаратов [88]. Учитывая существование прямой зависимости между суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом, подобные изменения плановой терапии способны привести к снижению общей эффективности проводимого лечения [17].

В итальянском исследовании HD2000 было показано, что нейтропения 3-4 ст. (ECOG) после применения программ BEACOPP и СЕС (циклофосфамид, ломустин, виндезин, мелфалан, преднизолон, эпидоксирубицин, винкристин, прокарбазин, винбластин и блеомицин) составляла 54 % и 48 % случаев соответственно, по сравнению с АВVD – 34 %. Частота инфекционных осложнений также была выше у больных ЛХ, получивших BEACOPP – 12 %, тогда как у пациентов на программах АВVD не превышала 2 % [52].

Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии

Применение антрациклиновых антибиотиков, в частности доксорубицина, ассоциировано с развитием кардиотоксических осложнений [41; 148]. В соответствии с практическими рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии (2021 г.) [33] наиболее часто нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы представлены дисфункцией левого желудочка, включая кардиомиопатию, с клиникой сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, инфарктом миокарда, а также острыми перикардитами и миокардитами [56].

Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) в 2012 году антрациклиновая кардиотоксичность была классифицирована на: 1) острую, возникающую сразу после введения препарата и являющуюся обратимой, 2) подострую, прогрессирующую во время проведения курсов ПХТ или в первый год после нее, 3) хроническую, возникшую не менее чем через 1 год после ПХТ, и 4) отсроченную (отдаленную), развивающуюся через 15–30 лет после завершения ПХТ [81].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении причин развития токсичности, в настоящее время механизм формирования кардиоваскулярных осложнений остается неясным. Известно, что большое значение имеют процессы перекисного окисления липидов с образованием активных форм кислорода, индуцирующие апоптоз, а также изменение гомеостаза кальция из-за увеличения времени открытия кальциевых каналов в эндоплазматическом ретикулууме [53]. Значительную роль в возникновении повреждения кардиомиоцитов отводят ингибированию антрациклинами топоизомераз II типа: topoII α , высокие уровни экспрессии которой наблюдаются в активно делящихся клетках, и topoII β , экспрессирующейся в разных типах клеток вне зависимости от клеточной пролиферации, в том числе в кардиомиоцитах [198; 261].

Стандартом диагностики состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, которым планируется проведение терапии с использованием антрациклинов, является сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование для выявления факторов риска и/или заболевания, исследование биохимических показателей липидного спектра, уровня трансаминаз, глюкозы, калия, натрия, креатинкиназы и клиренса креатинина, проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка, электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. При необходимости, особенно у больных с наличием факторов риска, проводят исследование сердечных биомаркеров: тропонин I или T, натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) [33; 49].

Для контроля функции сердца в процессе терапии рекомендовано серийное исследование ФВ левого желудочка. Критерием наличия токсических осложнений, связанных с ПХТ, является снижение ФВ левого желудочка более, чем на 10 единиц от исходной величины, при абсолютном значении ниже 50 %, что требует обсуждения вопросов отмены/переноса курсов ПХТ, назначения кардиопротективной терапии [33].

Бронхопульмональная токсичность как следствие лекарственной терапии лимфомы Ходжкина

Повреждение легочной ткани, обусловленное воздействием ионизирующего излучения, приводит к нарушению многих физиологических аспектов функционирования бронхолегочной системы, включая газообмен, регулирование перфузии и вентиляции [15]. В результате количество функционирующих альвеол сокращается, что выражается в уменьшении жизненной емкости легких [75]. Ранним проявлением лучевого поражения легких является лучевой пульмонит, который может проявиться как в процессе лучевой терапии, так и в течение 6 месяцев после ее окончания [9].

Патологическое воздействие цитостатических препаратов на легкие характеризуется поражением интерстициальной ткани, альвеол, эндотелия легочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей [76]. Исходом острого поражения интерстиция легких может быть пневмофиброз [254]. Типичным ранним проявлением цитостатического воздействия на легкие, регистрируемым рентгенологически, является появление патологического легочного рисунка, двусторонних интерстициальных инфильтратов. Данные признаки могут не сопровождаться клиническими симптомами [29]. Частота проявления острой легочной токсичности прямо пропорциональна кумулятивной дозе цитостатического лекарственного препарата, а также значительно увеличивается при синергичном влиянии ряда терапевтических противоопухолевых агентов [165; 236]. Среди препаратов, применяемых в схемах первой линии терапии ЛХ, наиболее существенное воздействие на легочную ткань способен оказывать блеомицин [9; 74].

Блеомицин является гликопептидным антибиотиком, обладающим противоопухолевой активностью [75]. Из-за отсутствия блеомицин-гидролазы в коже и легких, токсичность, обусловленная применением блеомицина проявляется прежде всего в этих органах. Цитотоксический эффект блеомицина реализуется преимущественно путем индукции апоптоза опухолевой клетки вследствие стимуляции образования свободных радикалов и выброса цитокинов,

таких как ФНО-альфа и IL-1 β [213]. После повреждения клеток эндотелия легочных сосудов и инфильтрации клетками воспаления интерстиция происходит активирование фибробластов, сопровождаемое отложением коллагена. Вместе с тем, некоторый вклад в противоопухолевую активность блеомицина вносит и подавление опухолевого ангиогенеза [57].

С применением блеомицина связано несколько явных легочных синдромов, таких как облитерирующий бронхиолит с пневмонией, эозинофильная гиперчувствительность и, наиболее часто, интерстициальный блеомициновый пульмонит, способный завершиться фиброзом легких [75; 262]. Легочная токсичность, ассоциированная с применением блеомицина, диагностируется примерно у 10 % пациентов, при этом смертность составляет 10–20 % [240].

В исследовании W. G. Martin et al. (2005) блеомициновый пульмонит развился в процессе проведения терапии по схеме ABVD у 25 из 141 (18 %) больного ЛХ, причем 6 случаев пульмонита привели к летальному исходу, а медиана выживаемости уменьшилась с 90 % до 77 % [74]. Почти такая же частота блеомицинового пульмонита (28 из 186 чел., 15 %), но без летальных случаев, наблюдалась в работе J. Ngeow et al. [218].

В ретроспективное исследование марокканской группы Jennane S. et al. (2022) было включено 124 пациента с ЛХ в период с 2007 по 2020 годы, получивших в качестве программной ПХТ первой линии курсы ABVD или BEACOPP-эскалированный. Блеомицин-индуцированная легочная токсичность была выявлена у 18 человек (14,5 %), у пятерых из них было зарегистрировано прогрессивное ухудшение с развитием респираторного дистресс-синдрома и последующим летальным исходом, при этом общий показатель смертности составил 4 % [76].

В результате анализа электронной медицинской документации 4 929 больных с онкогематологическими заболеваниями было установлено, что частота возникновения осложнений программной ПХТ со стороны легочной системы составляла 1,7 % в группе больных лимфомами, в том числе и ЛХ.

У 12 человек она была ассоциирована с применением блеомицина и исключением каких-либо других пульмотоксичных препаратов [45].

Гепатотоксичность противоопухолевой терапии

Неоспоримой проблемой современной онкологии является возникновение гепатотоксических эффектов как во время проведения специфической противоопухолевой терапии, так и после лечения [20]. По некоторым данным частота развития токсического поражения печени на фоне программной ПХТ составляет от 14,3 % до 100 % [1]. Печень, являясь главным органом метаболизма и основным барьером между кишечником и кровотоком, обезвреживает большую часть всех известных цитостатических препаратов [103; 219].

Токсические эффекты проводимой терапии, главным образом, реализуются посредством фиброгенеза, несмотря на активно текущие процессы репарации [119]. В результате действия токсических веществ, в том числе и цитостатических агентов, обладающих разными молекулярными механизмами действия, инициируется апоптоз, обусловленный повреждением митохондрий, повреждением ядерной ДНК и стимуляцией рецептора смерти [68]. Последовательность инициирующих апоптоз событий вследствие этих повреждений имеет некоторые различия выше уровня каспаз 8 и 9. Митохондриальное повреждение открывает пору перехода митохондриальной проницаемости, высвобождение цитохрома с (cyt c), который представляет собой начальный сигнал в цепочке событий, направляющих клетку на апоптотический путь, и других проапоптотических (Bax, tBid, облегчают выход cyt c из митохондрий) и антиапоптотических белков из митохондрий (Bcl-2). Комплекс Cyt c-ATФ-Araf-1 (adapter protein apoptotic protease activating factor) активирует каспазу 9 [162].

При повреждении ДНК активируется белок p53, который увеличивает экспрессию Bax и мембранного рецепторного белка Fas [226]. При активации «рецепторов смерти» лиганд Fas, фактор некроза опухоли (TNF) или связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL) связываются, соответственно, с

рецептором Fas, рецептором TNF-1 (TNFR1) и рецепторами TRAIL и активируют их. Два последних пути приводят к активации каспазы 8 [94].

С увеличением дозы токсиканта и продолжительности его воздействия апоптоз часто сменяется более худшим вариантом гибели клетки – некрозом. Последующая активация звездчатых клеток, клеток Купфера запускает выброс трансформирующего фактора роста $\beta 1$, факторов роста тромбоцитов и фибробластов и отложению коллагена I типа [162; 203]. При длительно сохраняющемся токсическом воздействии на гепатоциты, процессы фиброгенеза, опережая репарацию, прогрессируют до формирования печеночной недостаточности или цирроза печени [19; 94].

Применение специфической ПХТ в лечении онкологических заболеваний обуславливает огромный цитотоксический потенциал во все периоды терапии, связанный с исходной токсичностью цитостатических агентов [119]. Поражение печени носит иммунонезависимый характер вследствие прямого или непрямого гепатотоксического эффекта препаратов [2; 42]. Прямая печеночная токсичность опосредована активацией рецепторов клеточной смерти с включением процессов апоптоза и фиброгенеза. Формируется острое печеночное поражение, в основе которого лежит воспаление – гепатит [28]. В случае непрямого воздействия низкая селективность противоопухолевых агентов приводит к повреждению гепатоцитов, снижая активность монооксигеназ и угнетая метаболизм, что создает условия для возобновления поражения печеночных клеток и формированию порочного круга [42].

В соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией, печеночное поражение классифицируют на следующие клинико-морфологические формы: гепатоцеллюлярная, холестатическая, смешанная, гранулематозная, сосудистые поражения, лекарственно-индуцированный стеатоз (стеатогепатит) [43; 255].

Диагностика гепатотоксичности основывается на исследовании уровня внутриклеточных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), а также уровня общего билирубина и

щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови [102]. Однако, повышение данных биомаркеров не обладает специфичностью и может быть связано с наличием сопутствующей патологии, в том числе с вирусными гепатитами В и С, повреждениями тканей сердца, почек, скелетных мышц и костей в результате травм, ишемии, инфекционных, иммунных и опухолевых процессов [94; 189; 234].

Клинические проявления печеночного повреждения, связанного с лекарственной терапией, разнообразны и могут быть представлены как бессимптомным повышением печёночных аминотрансфераз, так и развитием выраженной желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, вплоть до прогрессирования фиброза и фульминантной печёночной недостаточности [43; 94; 102].

Метаболизм большинства цитостатических агентов осуществляется в печени с участием семейства цитохромов P450, при этом препараты могут как индуцировать, так и ингибировать функцию цитохромов [1; 43; 95].

Нарушение функции эндокринных органов и опорно-двигательного аппарата у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина

Поздние осложнения противоопухолевой терапии могут затрагивать эндокринную систему, характеризуясь развитием гипогонадизма, снижением фертильности, гипотиреозом, гиперпаратиреозом, гипопитуитаризмом [102; 107; 110]. Функциональные нарушения желез внутренней секреции способны оказывать косвенное влияние и на снижение минеральной плотности костной ткани [5; 110; 204].

Согласно литературным данным, функциональные изменения щитовидной железы (ЩЖ) при использовании лучевой терапии на область шейно-надключичных лимфатических узлов развиваются вследствие прямого действия на паренхиму и сосудистую сеть ЩЖ [204]. Вместе с тем, дисбаланс тиреоидных гормонов приводит к нарушению костного ремоделирования. Трийодтиронин (Т3) оказывает влияние на остеобласты напрямую через альфа рецепторы в клетках ЩЖ, либо воздействует на синтез коллагена I и

остеокальцина [258]. В настоящее время также имеются данные о влиянии различных противоопухолевых агентов на функцию ЩЖ и гипофиза [129; 140].

Поражение репродуктивной системы – еще один из наиболее вероятных побочных эффектов ПХТ [113]. При этом данные о частоте гипогонадизма у больных ЛХ весьма вариабельны [35; 125]. Выраженность гонадотоксического эффекта может различаться в зависимости от суммарной дозы препарата или комбинаций алкилирующих цитостатических препаратов с другими лекарственными противоопухолевыми средствами в протоколах полихимиотерапии [79]. Наиболее высокий риск развития гонадотоксичности ассоциирован с применением циклофосфида, входящего в состав схемы BEACOPP [250]. Выраженность гонадотоксического эффекта циклофосфида зависит от суммарной дозы, продолжительности терапии и возраста пациента [5; 113]. Кумулятивная доза циклофосфида, приводящая к высокому риску дисфункции репродуктивных органов в конце лечения, составляет 20 г в 20 лет, 9 г в 30 лет и 5 г в 40 лет [128].

В настоящее время установлено прямое влияние эстрогенов на функцию клеток костной ткани через присутствующие в остеобластах, остеоцитах и остеокластах эстрогеновые рецепторы [125]. Протективный эффект эстрогенов в отношении костной резорбции опосредован их способностью через лиганд-рецепторные механизмы повышать функциональную активность остеобластов и остеоцитов, а также ингибировать остеокластогенез и увеличивать апоптоз остеокластов [107; 191].

Кроме того, используемые в протоколе первой линии BEACOPP высокие дозы глюкокортикостероидов ассоциированы с высоким риском развития остеонекроза. Такие данные были опубликованы D. Albano и соавт. (2017), их исследование включало оценку результатов магнитно-резонансной томографии у 42 пациентов с ЛХ, которым были проведены различные курсы ПХТ: 6 курсов ABVD, 2 курса ABVD + 4 курса BEACOPP, 2 курса ABVD + 8 курсов BEACOPP. Авторы показали, что у пациентов после проведения лечения по программе ABVD случаев остеонекроза зафиксировано не было. Напротив, среди всех

больных ЛХ, получивших терапию по программе BEACOPP, мультифокальный остеонекроз был зарегистрирован у шести из семи пациентов после 8 курсов, и у 1 из пяти больных – после четырех циклов ПХТ [196].

Химиоиндуцированная периферическая полинейропатия

Среди нейротоксических осложнений противоопухолевой терапии нередко регистрируют химиоиндуцированную периферическую полинейропатию, частота развития которой может достигать 90 % [60; 263]. У пациентов с ЛХ наибольшее токсическое влияние на периферическую нервную систему оказывает винкристин, входящий в протокол ПХТ BEACOPP [61; 105]. Терапия с внутривенным введением винкрестина при дозах выше 5 мг приводит к развитию дозозависимой нейропатии с сенсорными симптомами, но для развития моторной симптоматики необходимо превышение кумулятивных доз примерно от 30 до 50 мг. Стандартная максимальная доза винкрестина для взрослых – 2 мг с интервалом в неделю. Тем не менее, назначение однократно дозы винкрестина 2 мг может редко приводить к развитию периферической нейропатии [160].

Механизм нейропатии объяснен рядом неблагоприятных воздействий винкрестина на нейроны, в частности, на их внутриклеточные структуры [141]. Разрушение тубулина в микротрубочках аксона ведет к снижению аксонального транспорта. Потеря тепловых и холодовых рецепторов вызывает понижение чувствительности к тепловым и холодовым раздражителям; изменение структуры митохондрий повышает возбудимость нейрона, что приводит к развитию нейропатической боли [22; 149].

Периферическая полинейропатия, индуцированная винкрестином, характеризуется широким спектром неврологических симптомов, которые можно разделить на три категории: сенсорные, моторные и вегетативные. Наиболее часто поражаются сенсорные и моторные волокна периферических нервов [69; 121]. Сенсорная нейропатия проявляется парестезиями, нейропатической болью, онемением, нарушением температурной и вибрационной чувствительности. При моторной нейропатии возникает слабость конечностей, что приводит к расстройству походки или мелкой моторики, снижаются сухожильные рефлексы,

нарушается равновесие [263]. Вегетативная, или автономная нейропатия регистрируется реже и сопровождается запорами, паралитической непроходимостью кишечника, недержанием или задержкой мочи, ортостатической гипотензией [61]. В исследовании Базарного В. В. и соавт. частота встречаемости винкристин-индуцированной периферической полинейропатии составила 53,6 %, при этом отмечено сочетание чувствительных и двигательных нарушений с преобладанием последних [34].

1.3 Метаболизм лекарств, применяемых в терапии лимфомы Ходжкина, и его роль в формировании терапевтических и побочных эффектов

1.3.1 Препараты, используемые в программах полихимиотерапии лимфомы Ходжкина, механизм их терапевтического эффекта, данные о побочных эффектах и факторах риска их развития

В последние годы достигнуты большие успехи в разработке и применении эффективных схем ПХТ в лечении онкологических заболеваний, включая гемобластозы [97]. Однако, основным побочным эффектом проводимой специфической противоопухолевой терапии остается лекарственно-индуцированное поражение печени [4].

Печень является основным органом, осуществляющим биотрансформацию ксенобиотиков и лекарств, включая большую часть применяемых в настоящее время цитостатических препаратов [1]. При развитии гепатотоксических эффектов, ассоциированных с использованием стандартных режимов ПХТ, уменьшение массы активных гепатоцитов даже до 40–50 % может не выявляться при выполнении стандартных диагностических биохимических тестов, что характеризует огромный функциональный резерв этого органа [18]. Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств могут существенно меняться при развитии патологических состояний печени как вследствие общего

уменьшения активности процессов метаболизма, так и вследствие перераспределения активностей основных ферментов-участников относительно друг друга [7].

Сопутствующие соматические заболевания печени, особенно вирусные гепатиты В и С, как и ее опухолевое поражение, а также применение других лекарственных препаратов, могут усугубить связанные со специфической терапией повреждения, которые сохраняются даже после отмены цитостатических препаратов [68].

Применение новых высокоэффективных режимов ПХТ не снизило актуальность проблемы гепатотоксичности, так как терапия онкологических заболеваний строго регламентирована и часто сопровождается развитием тяжелых повреждений гепатобилиарной системы [10]. Клинически лекарственные поражения печени представлены различными состояниями: от бессимптомных кратковременных изменений биохимических показателей до тяжелой печеночной недостаточности и формирования фиброза/цирроза печени [18]. Ряд авторов связывают развитие лекарственного повреждения печени у пациентов как с ЛХ, так и с другими онкологическими заболеваниями в период проведения программной ПХТ с прямым ингибирующим действием лекарств на мультиферментную систему монооксигеназ семейства цитохромов Р450, в том числе и прооксидантной активностью их метаболитов [19; 24; 40; 44; 243].

Последующее образование свободных радикалов приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывающее структурные и биохимические нарушения в мембранах гепатоцитов [8]. Длительно сохраняющиеся изменения метаболизма могут привести к критическому функциональному, а затем и морфологическому повреждению органа [7; 163].

По имеющимся в литературе данным известно, что блеомицин и доксорубин, которые являются одними из основных цитостатических агентов в современных программах специфической терапии ЛХ, участвуют в процессах ПОЛ с образованием свободных радикалов с последующим повреждением ДНК [24; 99]. 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 – доксорубицинол, обладающий выраженной противоопухолевой активностью [147; 248]. В структуре блеомицина под действием человеческой блеомицин-гидролазы, располагающейся в нормальных тканях, происходит замена концевого амина на гидроксил, что ингибирует связывание железа с последующей утратой цитотоксической активности противоопухолевого агента. Выведение препарата осуществляется преимущественно почками [99; 253].

Другие высокоэффективные препараты, составляющие режимы I линии противоопухолевой терапии ЛХ – ABVD и BEACOPP, включая BEACOPP-14 и BEACOPP-21, а также BEACOPP-эскалированный, метаболизируются в печени с участием ферментов семейства цитохромов P450, главным образом, CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 [101; 111; 153; 154; 155; 168; 195; 233] (Таблица 1).

Противоопухолевый эффект этопозиды, относящегося к группе эпиподофиллотоксинов, обусловлен ингибированием топоизомеразы II α и β и стабилизацией двухцепочечных разрывов ДНК в клеточном ядре [111; 155]. Этопозид метаболизируется при участии CYP3A4 и CYP3A5 в печени посредством O-деметилирования до этопозидкатехина. Затем миелопероксидаза или простагландин-эндопероксидазы 1/2 окисляют его до этопозидхинона [153; 195]. Оба метаболита обладают мощной окислительной способностью и ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы II [111]. Глюкуронидация этопозиды протекает с участием UGT1A1, а конъюгация этопозидхинона с глутатионом – посредством GSTT1 и GSTP1 [123; 259].

В свою очередь, выведение этих конъюгатов осуществляют белки множественной лекарственной устойчивости (MRP1/ABCC1 и MRP3/ABCC3) и P-гликопротеин (MDR1/ABCB1) преимущественно через почки [83; 257].

Известно, что синтез циклофосамида – алкилирующего агента, был связан с предположением о его специфическом воздействии на опухолевые клетки с

помощью активации фосфамидазами, которое не нашло своего подтверждения в ходе проведения исследований [109]. Было обнаружено, что вещество является пролекарством, и активация его цитостатических свойств связана с уникальным метаболизмом, включающим в себя участие ферментов семейства цитохромов P450, представленных CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A [92]. Активный метаболит – 4-гидрокси-циклофосфамид и альдофосфамид – проникает в клетки и спонтанно превращается в фосфорамид иприта, обладающий противоопухолевыми свойствами, и акролеин, связанный с развитием уротоксических осложнений – геморрагического цистита [62; 64]. Инактивация метаболитов осуществляется с помощью альдегиддегидрогеназ (ALDH 1A1 и ALDH 3A1) и глутатион-S-трансфераз (GSTA1, GSTM1, GSTP1 и GSTT1). В пользу этого говорят данные о том, что увеличение количества метаболизирующих ферментов, в частности ALDH, может привести к развитию резистентности к циклофосфамиду [139; 142].

Дакарбазин и прокарбазин, используемые в программной ПХТ ЛХ, так же как и циклофосфамид, являются пролекарством, требующим активации при участии ферментов семейства цитохромов P450, преимущественно CYP1A1, CYP1A2 и CYP2E1 [168]. В результате N-деметилирования в микросомах печени образуются метаболиты, обладающие выраженной цитотоксической активностью, что и обеспечивает противоопухолевый эффект [159].

Цитостатические препараты, относящиеся к группе алкалоидов барвинка розового (винкристин и винбластин), показали высокую эффективность в терапии многих онкологических заболеваний, включая ЛХ [160]. Однако, терапевтические возможности нередко ограничиваются развитием выраженной нейротоксичности, главным образом, периферической полинейропатии [105; 263]. Существуют данные, что метаболизм алкалоидсодержащих препаратов данной группы осуществляется в печени при участии семейства цитохромов P450, преимущественно CYP3A4 и CYP3A5 [233]. В то же время было установлено, что в условиях *in vitro* высокая селективность присуща в большей степени CYP3A5, что может приводить как к снижению эффективности терапии, так и уменьшению

выраженности токсических эффектов у пациентов, экспрессирующих данную изоформу цитохромов P450 [105; 141].

Таблица 1 – Цитохромы P450, метаболизирующие лекарства, применяемые в режимах противоопухолевой терапии I линии у больных ЛХ

Цитостатический препарат	Цитохром P450 (1 фаза метаболизма в печени)
Доксорубин	—
Блеомицин	—
Винкристин, винбластин	CYP3A4/5
Дакарбазин, прокарбазин	CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1
Этопозид	CYP3A4/5
Циклофосфамид	CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19

Анализ, выполненный Rendic S. и Guengerich F. P. в 2015 г., показал, что 75 % лекарств метаболизируются, 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. [224]. С учетом этой огромной роли, ниже мы кратко рассмотрим основные свойства цитохромов P450.

1.3.2 Цитохром P450-зависимый метаболизм как инициирующий этап гепатотоксичности лекарств, применяемых для лечения лимфомы Ходжкина. Краткая характеристика суперсемейства цитохромов P450

Цитохромы P450 (гемопротеины) являются мембранными белками, содержащими ковалентно-связанный гем как протетическую группу [264]. Цитохромы присутствуют во всех клетках организма и располагаются в мембранах эндоплазматического ретикулума. Исключение составляют цитохромы P450, участвующие в стероидогенезе, которые локализуются в мембране митохондрий стероидпродуцирующих органов (надпочечников) [146; 224].

Согласно действующей номенклатуре, вся совокупность генов цитохромов

P450 образует суперсемейство, в котором выделяют семейства и подсемейства [212].

Номенклатура основана на степени идентичности аминокислотной последовательности белка, на филогенетических связях и на структуре гена, утверждена комитетом по номенклатуре P450. Сокращение CYP образуется так: cytochrome P450 [25].

Цитохромы относятся к одному семейству, если аминокислотные последовательности белков имеют не менее 40 % гомологии, а в одно подсемейство – не менее 55 % [214]. Свою нумерацию в номенклатуре CYP получают в соответствии с порядком их представления комитету по номенклатуре [212]. Гены обозначают курсивом (*CYP*), а белки – прямым шрифтом (CYP). Вслед за *CYP* указывается цифра, соответствующая номеру семейства, а за ней буква, характеризующая номер подсемейства, затем номер гена: *CYP1A1*. Аллельные варианты гена обозначают цифрами, отделенными от названия гена звездочкой: *CYP1A1**3 [25; 224].

В геноме человека закодировано 57 цитохромов P450 и 29 псевдогенов. Все эти гены организованы в 18 семейств, включающих 44 подсемейства [212]. Цитохромы, играющие основную роль в метаболизме ксенобиотиков, относятся к семействам CYP1, CYP2, CYP3 [95]. Вероятно, одной из причин развития разной степени токсических эффектов ПХТ могут быть различные уровни экспрессии различных цитохромов [264].

В системе биотрансформации принято выделять две последовательные фазы метаболизма [16]. К первой фазе относятся реакции гидролиза, восстановления и окисления субстрата. Обычно они приводят к внедрению или образованию функциональной группы типа –OH, –NH₂, –SH, –COOH, что увеличивает гидрофильность исходного соединения [8]. Ко второй фазе биотрансформации относятся такие ферменты, как уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы, сульфотрансферазы, эпоксидгидролазы, осуществляющие реакции глюкуронидации, сульфонирования, ацетилирования, метилирования, конъюгации с глутатионом (синтез

меркаптуровой кислоты) и конъюгацию с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота [120]. Кроме ацетилирования и метилирования, реакции второй фазы приводят к значительному увеличению гидрофильности ксенобиотиков, а их экскреция из организма происходит с участием транспортных белков [25].

Ингибирование метаболизма лекарственных средств является наиболее частой причиной клинически значимых лекарственных взаимодействий, что приводит к возрастанию концентрации препарата в крови выше терапевтического интервала [242]. Чаще всего это происходит, когда два различных лекарства конкурируют между собой за активный центр одного и того же фермента. Другой часто наблюдаемый феномен – индукция метаболизма одного лекарства другим [16]. Он возникает, когда какой-либо препарат стимулирует синтез ферментов, вовлеченных в метаболизм другого лекарства или уменьшает естественное разрушение этих ферментов [143]. Некоторые лекарственные препараты способны индуцировать цитохромы P450, тем самым ускоряя метаболизм лекарств, сокращая период их полувыведения и увеличивая экскрецию метаболитов из организма [16; 114]. Кроме того, на индукцию цитохромов P450 влияют не только лекарственные препараты, но и стресс, а также определенные физические воздействия [26].

Таким образом, представленный выше материал показывает, что активность белок-опосредованных этапов фармакокинетики лекарств может меняться в результате разных воздействий [119]. Ниже будут представлены данные о вариабельности нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих эти белки, как способе генетического контроля их активности [241; 264].

1.3.3 Генетический полиморфизм белков - участников метаболизма и транспорта лекарств, применяемых в программах полихимиотерапии лимфомы Ходжкина

Для генов, кодирующих ферменты первой (изоферменты цитохрома P450, дигидропиримидиндигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа и др.), второй фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метил-трансфераза, эпоксидгидролаза, глутатионтрансфераза и др.), а также транспорт и экскрецию метаболитов присущ генетический полиморфизм [264; 211]. Полиморфизм – существование двух или более аллелей для данного гена или, в более общем виде, существование различных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) данного локуса у различных индивидуумов [39]. В том случае, если такие различия встречаются в популяции с частотой не менее 1 %, они определяются как «полиморфизм», если менее 1 % – «мутация» [16].

В настоящее время известны сотни аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, являющихся преимущественно однонуклеотидными полиморфизмами (или ВНП), информация о которых представлена на электронном ресурсе <https://www.pharmvar.org> [212]. Локализация полиморфных вариантов в белок-кодирующей части гена может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, субстратной специфичностью или стабильностью, что может влиять на скорость биотрансформации веществ (замедление или ускорение) [16; 227]. Однако, следствием ВНП может быть сдвиг рамки считывания и, в результате, отсутствие функционального белка (например, аллель *CYP2D6*6.001* 1708delT, приводящая к смещению рамки считывания) [144]. ВНП регуляторных участков генов могут приводить к усилению (например, аллель *CYP1A2*1F*, имеющий замену – 163C > A) или снижению (например, аллель *CYP1A2*1C*, имеющий замену – 3860G > A) экспрессии соответствующим этому изменениям количества белка и активности [227; 264]. Известны увеличение числа копий генов, и, как следствие, концентрации функционального белка, и делеции генов (например, аллель

*CYP2D6*5.001* – полная делеция гена *CYP2D6* и отсутствие белка) [251].

Глутатион-S-трансферазы являются ферментами 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков, конъюгируют восстановленный глутатион с электрофильными ксенобиотиками и участвуют в защите ДНК от повреждений [120]. Глутатион-S-трансферазы класса *pi* (GST π) представлены единственным белком, кодируемым геном *GSTP1* [124; 257]. Метилирование промотора (CpG) приводит к инактивации гена и ускорению злокачественной трансформации клеток [187]. Подавление гена-«сторожа» *GSTP1* обнаружено при развитии рака молочной железы, предстательной железы, печени, а также гемобластозах [120; 232]. Для гена *GSTP1* описаны функционально значимые однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к замене в аминокислотной последовательности белка Ile105Val и Ala114Val (rs1695 313A > G, и rs1138272 341C > T, соответственно) [134; 136].

Глутатион S-трансферазы классов «мю» (GST μ) и «тэта» (GST θ) представлены несколькими белками. В этих семействах выявлены делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*, которые встречаются в популяции и в гомозиготном состоянии (нуль-генотипы), характеризующемся полным отсутствием активности [134; 232].

P-гликопротеин, продуцируемый геном *ABCB1*, является наиболее изученным транспортером лекарственных средств [257]. Он экспрессируется в нормальных клетках печени, почек, кишечника и эндотелия гематоэнцефалического барьера и приводит к снижению всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта и усилению выведения их с желчью и мочой [50]. Клиническое значение P-гликопротеина определяется межиндивидуальной вариабельностью его активности вследствие ВНП кодирующего его гена *ABCB1* приводящих к изменениям фармакокинетики лекарств. [137; 138]. Ген *ABCB1* имеет несколько десятков полиморфных вариантов. Выбранные для нашего исследования ВНП 1236C > T в 12 экзоне, 3435C > T в 26 экзоне и 2677G > T/A в 21 экзоне находятся в неравновесии по сцеплению и образуют гаплотип. Из этих ВНП лишь последний приводит к замене аминокислоты (Ala893Ser) [84; 131].

Различия в индивидуальных реакциях на лекарственные средства

(эффективность и токсичность), включая и противоопухолевые препараты, связаны как с перекрывающейся субстратной специфичностью метаболизирующих их ферментов, так и множеством существующих ВНП их генов, связанных, в том числе, и с принадлежностью пациентов к той или иной этнической группе [115; 164; 260]. В крупном исследовании, проведенном Sarah C. Preissner et al., было обнаружено, что значительное влияние на метаболизм лекарственных препаратов у представителей европеоидной расы оказывают полиморфные варианты генов *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* [214].

Данные, представленные рядом авторов, включая А. А. Багдасарян и соавт. (2022) [210], показывают, что ВНП генов цитохромов Р450 и белков-транспортеров, связывающих АТФ (АТФ-binding cassette transporters, ABC), включая *ABCB1*, играют важную роль в метаболизме и транспорте доксорубина и циклофосамида в программной ПХТ у больных раком молочной железы и требуют дальнейшего пристального изучения [63; 137]. Ранее в исследовании Ruiz-Pinto S. et al. было обнаружено, что из 181 пациента с распространенным раком молочной железы снижение эффективности доксорубина было выявлено у больных, имеющих ВНП rs717620 гена *ABCB2* [209]. Также известно, что более высокие показатели устойчивости пациентов к доксорубину и даунорубину были выявлены у больных с ВНП гена *ABCB1*, приводящие к аминокислотным заменам 89M > T, 662L > R, 669R > C и 1141S > T [117]. В недавно опубликованном мета-анализе значимой связи между ответом на ПХТ и наличием ВНП гена *ABCB1* 3435C > T, 1236C > T, 2677G > T/A обнаружено не было [50]. При этом было установлено, что снижение фракции выброса левого желудочка на 8–12 % связано с наличием ВНП 1629TT гена *ABCC5* у детей [82]. По данным, опубликованным Bray J. et al., стало известно, что из 230 пациентов с раком молочной железы более высокие показатели кардиотоксичности были диагностированы у больных, имеющих *SLC22A16* 1226C, *CYP2B6**2 и *CYP2B6**5 [145].

Для оценки гематологической токсичности были исследованы ВНП гена *ABCB1* у 141 больного раком молочной железы, получивших циклофосамид и

доксорубицин в рамках программной ПХТ. Было установлено, что ВНП 2677GG связан с развитием нейтропении, в то время как вариант 3435C > T значимых корреляций не обнаружил [222].

Вместе с тем, опубликованы данные нескольких исследований, демонстрирующие связь между ВНП генов, участвующих в метаболизме противоопухолевых препаратов, в частности, циклофосфида, и развитием посттрансплантационных осложнений у пациентов с гемобластозами [62; 65; 92; 93; 124; 131; 187].

Однако, в настоящее время существуют данные об отсутствии связей между функционально активными аллелями генов семейства цитохромов P450 и эффективностью программной ПХТ. Так, Annette J Vangsted et al. было обнаружено, что у 348 больных множественной миеломой достигнутый ответ после проведения ПХТ не зависел от генотипов *CYP2C19* и *CYP2D6*. В исследование были включены пациенты, получившие высокие дозы циклофосфида, талидомида и бортезомиба и имеющие в генотипе нефункциональные аллели *CYP2C19**2 и *CYP2D6* *3, *4, *5 (делеция гена), *6, а также дупликацию гена *CYP2D6*. Исследователи предположили, что отсутствие достоверных ассоциаций ответа на ПХТ и вариантов генотипов, вероятнее всего, связано с особенностями биологии гемобластоза, объемом опухолевой массы, выраженностью иммунного ответа, а также вариациями в генах цитокинов и других ферментов, участвующих в метаболизме препаратов и репарации ДНК [192]. Ранее опубликованные результаты исследования, проведенного Céline Schilthuisen et. al., также не продемонстрировали достоверных связей между ВНП генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *GSTM1* и *GSTT1* и ответом на ПХТ у 209 пациентов с множественной миеломой [144]. Предполагается, что указанные полиморфизмы генов метаболизма ксенобиотиков не вносят значительных изменений в ферментативную активность и не имеют значительных функциональных связей между собой [192].

1.4 Роль микроРНК в опухолевом гемопозе и регуляции генов метаболизма противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина

В последние годы становится актуальной информация о регуляции биологических путей и процессов с помощью сигнальных молекул, получивших название микроРНК [186]. Нормальный гемопоз, возникновение злокачественных новообразований, включая лимфопролиферативные заболевания, а также процессы фиброзирование тканей и органов, связанные с токсическим действием ксенобиотиков [135; 188], и другие сложные многоэтапные процессы сопровождаются точным и высокоэффективным контролем, где способность клетки к пролиферации, апоптозу и дифференцировке жестко регулируются различными внешними и внутренними факторами [3]. Недавние исследования показали, что микроРНК могут быть ассоциированы с внеклеточными пузырьками и свободно циркулировать в крови [6]. При этом было обнаружено, что такие микроРНК специфичны для опухолевых клеток и могут выступать биомаркерами онкогенеза, воспаления и другого повреждения органов [194].

МикроРНК (миРНК) представляют собой одноцепочечные не кодирующие молекулы РНК длиной 20–24 нуклеотида [265]. Предшественники миРНК, обычно локализуются в виде кластеров в межгенных областях и интронах генов, кодирующих белки [225]. Биогенез миРНК человека представляет собой многоэтапный процесс, который начинается в ядре, где при помощи РНК-полимеразы II образуются первичные молекулы pri-миРНК. На следующем этапе процессинга с помощью комплекса, состоящего из DGCR8 и фермента Drosha образуются pre-миРНК, характеризующиеся стержне-петлевой структурой в виде шпильки. Затем с помощью Exportin-5 pre-миРНК экспортируются из ядра в цитоплазму для разрезания ферментом Dicer. В результате образуется зрелый дуплекс миРНК, содержащий как зрелую миРНК, так и ей комплементарную цепь. Далее зрелая цепь миРНК включается в комплекс RISC (РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга), а оставшаяся комплементарная цепь

удаляется [70]. В большинстве случаев миРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне за счет связывания со специфической последовательностью в 3' UTR своих мРНК-мишеней [197]. МиРНК регулируют все клеточные процессы, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [150]. Соответственно, аберрантная экспрессия миРНК может способствовать развитию патологий, включая опухоли различного генеза [265]. Показано, что гены миРНК человека часто расположены в ломких участках генома, вовлеченных в развитие опухолей [186]. В частности, Calin и соавт. показали, что миРНК-15 и миРНК-16 расположены в области 13q14, которая является удаленной более чем в половине случаев хронических лимфоцитарных лейкозов (ХЛЛ) [116]. Каждая миРНК обладает потенциалом опосредовать экспрессию многих генов-мишеней, включая онкогены и гены супрессоры опухолей. Соответственно, снижение уровней экспрессии миРНК-15 и миРНК-16 может способствовать развитию ХЛЛ [127].

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что большое количество известных микроРНК: миРНК-17-92, миРНК-34а, миРНК-125b, миРНК-150, миРНК-181а, миРНК-212 и многие другие регулируют созревание и дифференцировку В-клеток [220; 265]. При этом, миРНК-181а ускоряет дифференцировку В-клеток, а миРНК-34а, как и миРНК-150 блокируют нормальное созревание В-звена на различных стадиях фолликулярной дифференцировки, подавляя FOXP1 – транскрипционный фактор-онкосупрессор [173; 176].

На современном этапе в литературе накоплено достаточно данных о роли микроРНК в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний, в частности ЛХ [201]. Исследовательская группа Navarro A. et al в 2008 году сравнили экспрессию 156 микроРНК в опухолевых клетках Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) и в клетках реактивно измененных лимфатических узлов. Повышенная экспрессия в клетках БРШ в сравнении с клетками реактивных лимфоузлов была показана для более чем 50 микроРНК, включая миРНК-9, миРНК-34а, миРНК-128, миРНК-185, миРНК-200а. Низкий уровень экспрессии был обнаружен для миРНК-23b,

миРНК-26b, миРНК-183, миРНК-205 [170].

В другом важном исследовании Karihtala P. и соавторами (2017) были определены уровни экспрессии микроРНК в опухолевых клетках 41 пациента с ЛХ, связанные с редокс-регулирующими ферментами пероксиредоксинами (PRDXs) I-III, марганцевой супероксиддисмутазой (MnSOD), транскрипционным ядерным фактором Nrf2 и Kelch-подобным ECH-связанным белком 1 (Keap1) [228]. В результате было установлено, что регулирующие антиоксидантные ферменты микроРНК, представленные миРНК-23b, миРНК-144, миРНК-122, миРНК-212, миРНК-510 и некоторыми другими, имели достоверные корреляционные связи с экспрессией белков CD3, CD20 и CD30. Так, миРНК-23b и миРНК-144 имели достоверную отрицательную связь. В свою очередь, высокие уровни миРНК-122 были ассоциированы с худшей выживаемостью у всей группы пациентов, а экспрессия CD30 с увеличенными значениями миРНК-212 и миРНК-510 достоверно прогнозировали худшую безрецидивную выживаемость больных ЛХ. Также было установлено, что увеличенная экспрессия миРНК-383 ассоциирована с наличием В-симптомов и прогрессирующим течением ЛХ, а высокие значения миРНК-23b определялись у пациентов с распространенными стадиями в дебюте заболевания [220].

Печень является центральным органом метаболизма ксенобиотиков, и проведение программной ПХТ связано с развитием гепатотоксичности, в том числе и у больных ЛХ [255]. Рядом авторов было установлено, что пролиферация гепатоцитов угнетается при повышении экспрессии миРНК-20a [180; 181] и миРНК-141-3p [245], что приводит к нарушению регенерации печени и формированию ее функциональной недостаточности. Ryuichi Ono и соавторы (2022) показали, что при введении тетрахлорметана гиперэкспрессия миРНК-183-5p связана с увеличением уровня АЛТ и АСТ при индуцировании фибротических изменений в печени [194]. В то же время, у больных гепатоцеллюлярной карциномой миРНК-34a является онкосупрессором и регулирует экспрессию гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFA*), сообщают Xianli Niu et. al (2022) [184]. Вместе с тем, было установлено, что токсическое поражение печени,

вызванное N-ацетил-п-аминофенолом (АРАР) у мышей было связано с увеличением уровня миРНК-451 [98]. А при введении доксорубина, степень гепатотоксичности с повышением уровня АЛТ и АСТ в сыворотке у мышей прямо коррелировала с увеличением экспрессии миРНК-128-3р, способствуя окислительному стрессу, подавлению клеточного дыхания и прогрессированию фиброза печени [172].

Большинство используемых в программах ПХТ цитостатических агентов метаболизируется в печени при участии ферментов семейства цитохромов Р450 [224]. В литературе накоплено достаточно информации о межиндивидуальной вариабельности метаболизма, связанной с полиморфизмом генов цитохромов Р450 [146]. При этом существуют данные, что микроРНК осуществляют посттранскрипционную регуляцию генов *CYP*, влияя на скорость метаболизма ксенобиотиков и тяжесть токсических осложнений [87; 193]. Известно о влиянии группы микроРНК на гены *CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP2E1*, *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, в том числе подавление экспрессии генов цитохромов в печеночных клетках при гиперэкспрессии миРНК-29а-3р и миРНК-23а-3р, которое приводит к изменению метаболизма лекарственных препаратов и увеличению токсических реакций [48; 71; 87; 193; 229; 244].

Таким образом, согласно данным литературы, изучение микроРНК перспективно в качестве прогностических маркеров достижения оптимальных результатов терапии лимфомы Ходжкина, а также сохранения высокого качества жизни и сокращения неблагоприятных эффектов применения программной полихимиотерапии.

1.5 Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии

Прогресс в понимании биологии ЛХ и улучшение подходов к противоопухолевой терапии повысили выживаемость больных на всех этапах заболевания [152; 161]. Так, 5-летняя общая выживаемость составляет более 85 %

даже у пациентов с продвинутыми (III-IV) стадиями заболевания [21; 38]. Однако ранние осложнения и отдаленные последствия комбинированной химиолучевой терапии становятся все более актуальной проблемой для мирового медицинского сообщества по мере увеличения числа пациентов, излечившихся от ЛХ [9; 21]. Наиболее часто встречающимися токсическими эффектами химиолучевого лечения являются поражения печени (токсический гепатит, хроническая печеночная недостаточность), сердечно-сосудистой и дыхательной систем (острый коронарный синдром, пороки клапанного аппарата сердца, плевриты, перикардиты, хроническая дыхательная недостаточность), иммунодефицитные состояния, а также эндокринные расстройства и скелетно-мышечные изменения [5; 9; 21; 41]. Риск их возникновения связан с вариантом терапии, возрастом пациентов, коморбидным фоном и другими факторами [9; 161].

Учитывая высокую курабельность ЛХ, молодой трудоспособный возраст основной группы пациентов, их стремление к созданию семьи и деторождению, особый приоритет приобретает вопрос о качестве жизни этих больных [130]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), термин «качество жизни» (КЖ) охватывает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе [13]. Для оценки интегральных показателей используются опросники, охватывающие информацию о субъективном состоянии психического, физического и социального компонентов здоровья [12]. Одним из актуальных и информативных является опросник SF-36, состоящий из 8 шкал, включающих 36 вопросов, характеризующих показатели физического и психоэмоционального благополучия. Инструмент подходит для оценки качества жизни не только у здоровых людей, но и у больных хроническими заболеваниями, включая пациентов онкогематологического профиля [14; 237].

Исследование качества жизни является простым и надежным инструментом субъективной оценки состояния больных гемобластозами, позволяющим выделять факторы риска и прогноза возникновения возможных токсических эффектов лечения опухолевого процесса [14]. Результаты исследования качества

жизни пациентов как в дебюте заболевания, так и на разных этапах специфической терапии могут помочь в дальнейшей активной разработке риск-адаптированных программ ПХТ, достижении оптимальных результатов лечения и минимизации токсических осложнений проводимой терапии [130].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Лимфома Ходжкина относится к группе орфанных заболеваний и ее частота встречаемости в популяции не превышает 2,2 случаев на 100 тыс. населения [21]. В соответствии с критериями включения и исключения, исследуемая выборка составила 122 пациента.

Дизайн работы представлен в виде обсервационного исследования с проспективной и одномоментной частями. Основная группа больных ЛХ (n = 122) обследована на разных этапах химиолучевой терапии в соответствии с критериями проспективного и одномоментного сравнительного исследования, в том числе 46 пациентов приняли участие в проспективном исследовании в рамках оценки качества жизни. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

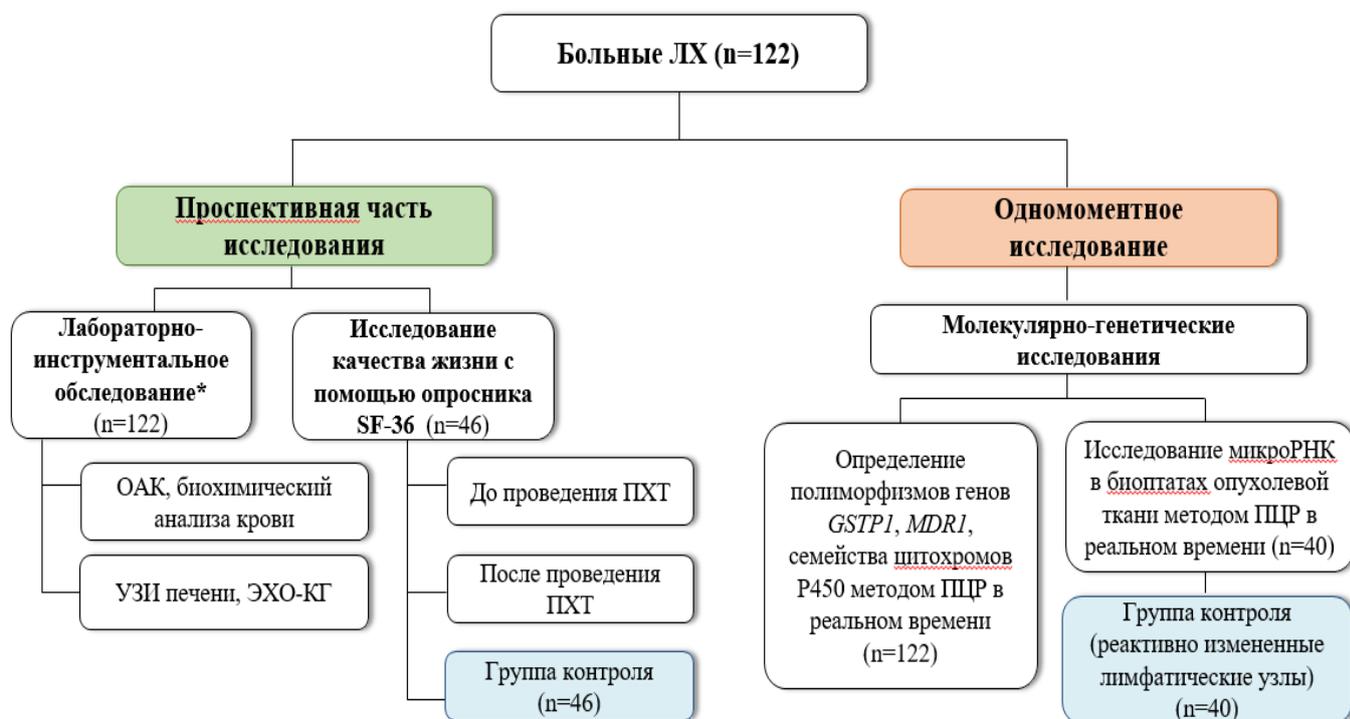


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

- 1) наличие информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) мужчины и женщины старше 18 лет;
- 3) диагноз ЛХ, установленный в соответствии с критериями ВОЗ.

Критерии исключения:

- 1) сопутствующие онкологические заболевания;
- 2) инфекционные заболевания: вирусные гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция;
- 3) острые инфекционные заболевания;
- 4) хронические заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы в стадии обострения (гастрит, колит, холецистит, ЖКБ);
- 5) тяжелая печеночная патология (цироз печени любой этиологии, печеночная недостаточность);
- 6) психические заболевания;
- 7) неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.

Этические принципы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Проведение данного клинического исследования было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 129 от 30.11.2020) Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

2.2 Клиническая характеристика обследованных

В исследование было включено 168 человек в возрасте старше 18 лет, в том числе 122 больных ЛХ и 46 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и распределению по полу. Обследование пациентов с ЛХ осуществлялось в условиях гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в

рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Определение ВНП генов, осуществляющих этап биотрансформации противоопухолевых препаратов, состоящий из первой (цитохромы P450) и второй (*GSTP1*) фаз, и этап экскреции активных метаболитов (*ABCB1*), выполнялось на базе центра коллективного пользования (ЦКП) «Протеомный анализ» и лаборатории биохимии чужеродных соединений НИИМББ – филиала ФГБНУ ФИЦ ФТМ. Исследование микроРНК в биоптатах опухолевой ткани лимфатических узлов и реактивно измененных лимфатических узлов проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН».

Распределение больных по полу было следующим: женщин 67 (54,9 %), мужчин – 55 (45,1 %). Медиана возраста (с определением 25;75 перцентиля) пациентов с ЛХ на момент исследования составила 35 [29; 44] лет. Клиническая характеристика основной группы больных ЛХ представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных ЛХ

Показатели	Число больных	
	n	%
Вся группа	122	100
Возраст, годы:		
Пациенты старше 50 лет	17	13,9
Пациенты моложе 50 лет	105	86,1
Стадия по AnnArbor:		
I	—	—
II	43	35,3
III	27	22,1
IV	52	42,6
Гистологические варианты:		
Нодулярный склероз 1 и 2 типа	82	67,2
Смешанно-клеточный вариант	32	26,2
Лимфоидное истощение	3	2,5
Вариант, богатый лимфоцитами	3	2,5
НЛХЛП	2	1,6

Продолжение Таблицы 2

Показатели	Число больных	
	n	%
Прогностические группы согласно критериям GHSG:		
Ранние стадии с благоприятным прогнозом	25	20,5
Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом	18	14,8
Распространенные стадии	79	64,7
В-симптомы	90	73,8
б-симптомы	49	40,1
bulky (опухолевая масса > 10 см в диаметре)	31	25,4

Диагноз ЛХ устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсированного лимфатического узла. В соответствии с классификацией AnnArbor, в дополнении Cotswolds 1989 г., распространенные стадии (III-IV) были диагностированы у 79 пациентов (64,7 %), II стадия заболевания была обнаружена у 43 больных (35,3 %). В структуре гистологических вариантов преобладал вариант нодулярного склероза (1 и 2 тип) – у 82 человек (67,2 %), 32 пациента (26,2 %) имели смешанно-клеточный вариант ЛХ.

По результатам клинико-инструментального обследования были определены наиболее распространенные локализации пораженных групп лимфатических узлов у больных ЛХ (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота и структура пораженных лимфатических узлов у больных ЛХ

Вовлеченные лимфатические узлы	Количество пациентов, n (%)
Подчелюстные	13 (10,6)
Шейные	85 (69,7)
Надключичные	70 (57,4)
Подключичные	25 (20,5)
Подмышечные	54 (44,3)
Средостение	111 (91)

Продолжение Таблицы 3

Вовлеченные лимфатические узлы	Количество пациентов, n (%)
Брюшной полости	43 (35,2)
Забрюшинного пространства	36 (29,5)
Паховые	19 (15,6)
Тазовые	8 (6,5)

Наличие В-симптомов было отмечено у 90 пациентов (73,8 %), при этом лихорадка выше 38 °С встречалась у 58 человек (47,5 %), снижение массы тела > 10 % за последние 6 месяцев отметили 24 обследованных (19,7 %), профузная ночная потливость до начала терапии была диагностирована у 33 человек (27 %). Биохимическая активность онкологического процесса (в-симптомы) была выявлена у 49 больных (40,1 %).

Массивный опухолевый объем более 10 см (bulky disease) диагностировали у 31 человека (25,4 %), из них у большей части больных (26 человек) был локализован в области средостения (83,9 %).

Спленомегалия выявлялась у 17 пациентов с ЛХ (13,9 %). Экстранодальные поражения (ЭП) определялись у 40 пациентов (32,8 %). Среди всех обнаруженных локализаций наиболее часто встречались поражение легких (n = 15, 37,5 %), костей (n = 11, 27,5 %), костного мозга (n = 9, 22,5 %), глубоких мышц спины (n = 3, 7,5 %), передней грудной стенки (n = 7, 17,5 %), верхней трети бедра (n = 1, 0,8 %), плевры (n = 4, 10 %), молочных желез (n = 1, 0,08 %), почек (n = 1, 0,08 %), слюнных желез (n = 1, 0,08 %).

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) [38], перед началом терапии все пациенты были распределены на прогностические группы согласно критериям GHSG. В группу больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом были включены 25 пациентов (20,5 %), с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом – 18 человек (14,8 %), в группу больных с распространенными стадиями ЛХ – 79 обследованных (64,7 %).

В качестве индукции ремиссии все пациенты получили ПХТ I линии: ABVD – 42 человека (34,4 %), BEACOPP - 80 пациентов (65,6 %). Из них 2 цикла ПХТ было проведено у 1 (0,8 %) больного, 4 цикла – у 121 (99,2 %) больного, а 6 циклов – у 76 (62,3 %) пациентов. При этом у 7 человек (5,7 %) ввиду тяжести общего состояния в дебюте заболевания, характеризующегося массивным опухолевым объемом, клиническими признаками синдрома сдавления верхней полой вены, высоким риском возникновения синдрома лизиса опухоли, 1-й курс ПХТ был проведен по программе ABVD, последующая терапия – с использованием BEACOPP (при делении больных на группы, они были отнесены к пациентам, получившим ПХТ BEACOPP).

Последующая ЛТ на область шейно-надключичных лимфатических узлов назначалась 53 пациентам: у 46 из них суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр, у 7 – 36 Гр.

Курс ПХТ II линии DHAP применялся у 23 пациентов (18,9 %), ESHAP – у 3 больных (2,5 %). ВДХТ с ауто-ТГСК была проведена 13 больным (10,6 %). Анти-CD30-моноклональное антитело (брентуксимаб ведотин) использован у 14 пациентов (11,5 %), терапия моноклональными антителами, блокирующими взаимодействие рецепторов программируемой смерти PD-1 с их лигандами PD-L1и PD-L2 – ниволумабом – применялась у 12 больных (9,8 %), пембролизумабом – у 3 обследованных (2,5 %).

У шестидесяти двух обследованных пациентов (50,8 %) с ЛХ за время проведения исследования была достигнута частичная ремиссия (ЧР), полная ремиссия (ПР) была диагностирована у 37 (30,3 %) больных.

В исследование качества жизни были включены 46 обследованных с ЛХ. Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 24 (52 %), женщин – 22 (48 %). Средний возраст пациентов с ЛХ на момент исследования составил 38 [32; 46] год (данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Обследование и лечение больных ЛХ осуществлялось в условиях гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО

«Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Протокол ABVD на этапе индукции ремиссии был проведен у 12 пациентов, BEACOPP – у 27 больных, курс ABVD с эскалацией до BEACOPP – у 7 человек (ввиду тяжести состояния в дебюте заболевания, высоким риском развития синдрома лизиса опухоли). В контрольную группу было включено 46 условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний, 26 (57 %) женщин и 20 (43 %) мужчин, медиана возраста – 37 [29; 51] лет.

2.3 Методы исследования

Общеклинические методы

У всех обследованных пациентов, включенных в исследование, проводился подробный сбор жалоб, анамнеза заболевания (для больных ЛХ), анамнеза жизни.

Для верификации диагноза и определения стадии заболевания в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [38] использовались современные методы диагностики: биопсия лимфатического узла, гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата, миелограмма, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография внутригрудных, абдоминальных, забрюшинных лимфоузлов, легких, печени, селезенки в периоды до начала терапии, после II курса программной ПХТ, далее – по показаниям (после IV и VI курсов ПХТ).

Идентификацию морфологического варианта лимфомы Ходжкина осуществляли в соответствии с классификацией ВОЗ [38].

Стандартный комплекс лабораторного исследования больных включал общий анализ крови и мочи, биохимические тесты. Биохимическое исследование крови (общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ,

C-реактивный белок, показатели липидного спектра, калий, натрий, хлор, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота) выполнялось колориметрическим методом на аппарате «XL-640» с ионоселективным блоком (ISE) («ErbaLachemas.r.o.», Чехия), с помощью тест-системы производителя. Общий анализ крови (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, GRAN %/#, LYM %/#, MON %/#, PLT) осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе «МЕК-6410k» («NihonKohden», Япония).

Исследование физико-химических показателей мочи проводилось с помощью полуавтоматического анализатора «UriscanPro» («YDDiagnostics», Республика Корея) с использованием тест-полосок Uriscan от компании-производителя.

Рестади́рование заболевания у части пациентов осуществлялось по результатам проведения КТ/МСКТ. Позитронно-эмиссионная томография до декабря 2019 г. проводилась в г. Красноярске на базе ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр» ФМБА России по квотам ОМС, с декабря 2019 г. – в Центре ядерной медицины Медицинского института имени Березина Сергея (МИБС), г. Новосибирск.

В соответствии с общими критериями шкалы оценки нежелательных явлений (СТСАЕ5 v5.0), градация степени гематологической токсичности включает в себя 5 степеней, где 0 – отсутствие, 1 степень – незначительно выраженная, 2 степень – умеренно выраженная, 3 степень – тяжелая и 4 степень – угрожающая жизни.

Количественные характеристики показателей ОАК в зависимости от числа клеток в единице объема крови представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Критерии оценки степени гематологической токсичности (CTCAE5 v5.0)

Степень токсичности	Гемоглобин (г/л)	Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л)
0 ст.	120 и выше	150 и выше	4 и выше	2 и выше
1 ст.	100–119	75–149,9	3,0–3,9	1,5–1,9
2 ст.	80–99	50–74,9	2,0–2,9	1,0–1,49
3 ст.	65–79	25–49,9	1,0–1,9	0,5–0,9
4 ст.	< 65	< 25	< 1,0	< 0,5

Оценка гепатотоксичности после проведения программной ПХТ и варианта поражения паренхимы печени были произведены согласно критериям тяжести поражения печени Национального института рака США (NCCN, 2003), опубликованных в клинических рекомендациях по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией (RUSSCO, 2020 г.) [43] (Таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (NCCN, 2003)

Степень токсичности	Общий билирубин (мкмоль/л)	АСТ (ед/л)	АЛТ (ед/л)	Щелочная фосфатаза (ед/л)	ГГТП (ед/л)
1 ст.	< 1,5 ВГН	< 2,5 ВГН	< 2,5 ВГН	< 2,5 ВГН	< 2,5 ВГН
2 ст.	1,5–3 ВГН	2,5–5 ВГН	2,5–5 ВГН	2,5–5 ВГН	2,5–5 ВГН
3 ст.	3–10 ВГН	5–20 ВГН	5–20 ВГН	5–20 ВГН	5–20 ВГН
4 ст.	> 10 ВГН	> 20 ВГН	> 20 ВГН	> 20 ВГН	> 20 ВГН

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Таблица 6 – Варианты паренхиматозного поражения печени в зависимости от биохимических показателей крови

Тип повреждения	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный	АЛТ > 2ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатический	ЩФ > 2ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2
Смешанный	АЛТ > 2ВГН и ЩФ > 2ВГН; соотношение АЛТ/ЩФ от 2–5

Для контроля функции сердца в процессе терапии в соответствии с практическими рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии [33] всем пациентам было проведено исследование ФВ (%) левого желудочка до и после проведения программной ПХТ. Критерием наличия токсических осложнений, связанных с ПХТ, было снижение ФВ (%) левого желудочка более, чем на 10 единиц от исходной величины и/или при абсолютном значении ниже 50 %.

ЭХО-КГ была проведена всем пациентам на аппарате HitachiF37 (НИТАСНИ, Япония) в соответствии с общепринятым протоколом: исследование правых и левых отделов сердца в В- и М-режимах с расчетом основных показателей по формулам, обозначенным в компьютере аппарата.

Также всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением косоугольного и вертикального размеров правой и левой долей печени (КВР ПД и ВР ЛД) в В-режиме на аппарате HitachiF37 (НИТАСНИ, Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 1,9–5,7 МГц на этапах до ПХТ, после 1, 4 и 6 курсов программной специфической терапии. Нормальными значениями считались размеры КВР ПД не более 150 мм, ВР ЛД не более 60 мм (расчет показателей в соответствии с внесенными в компьютер аппарата формулами).

Специальные методы исследования

Определение аллельных вариантов генов цитохромов P450, GSTP1, ABCB1

Для исследования ВВП генов цитохромов P450, GSTP1, ABCB1 у пациентов с ЛХ натошак в 8 часов утра была забрана венозная кровь в стандартные

вакуумные пробирки с ЭДТА. Хранение пробирок и транспортировка в лабораторию для проведения исследования осуществлялись в морозильных камерах при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Выделение ДНК

Из образцов цельной крови пациентов на базе ЦКП «Протеомный анализ» и лаборатории биохимии чужеродных соединений Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (НИИМББ ФИЦ ФТМ) была выделена ДНК с использованием стандартных наборов производства ООО «Лаборатория Медиген» (г. Новосибирск) (Таблица 7). В соответствии с приложенной инструкцией производителя выделение осуществлялось без фенола с использованием лизиса ткани гуанидинизотиоцианатом и последующей сорбцией ДНК на стеклянном носителе.

Таблица 7 – Аллели генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, определявшиеся у больных ЛХ

Ген	Аллель согласно звездочной номенклатуре PharmVar	Нуклеотидная замена	Положение варианта в референсной последовательности генома (rs)	Эффект на уровне белка	Эффект на уровне активности
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> *2	3608C > T	rs1799853	Arg144Cys	снижение
	<i>CYP2C9</i> *3	42614A > C	rs1057910	Phe359Leu	отсутствие
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i> *2	19154G > A	rs4244285	дефект сплайсинга, усеченный белок	отсутствие

Продолжение Таблицы 7

Ген	Аллель согласно звездочной номенклатуре PharmVar	Нуклеотидная замена	Положение варианта в референсной последовательности генома (rs)	Эффект на уровне белка	Эффект на уровне активности
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*3</i>	17948G > A	rs4986893	Trp212X Дефект сплайсинга, усеченный белок	отсутствие
	<i>CYP2C19*4</i>	1A > G в иницирующем кодоне	rs28399504	Met1 Val Отсутствие белка	отсутствие
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*3</i>	2550delA	rs35742686 (rs4986774 в предыдущей номенклатуре)	R259fs Сдвиг рамки считывания, усеченный белок	отсутствие
	<i>CYP2D6*4</i>	1847G > A	rs3892097	Дефект сплайсинга, усеченный белок	отсутствие
	<i>CYP2D6*10</i>	100C > T	rs1065852	Pro34Ser	снижение
<i>CYP3A4</i>	<i>CYP3A4*17</i>	15624T > C	rs4987161	Phe189Ser	не установлена
	<i>CYP3A4*18</i>	20079T > C	rs28371759	Leu293Pro	не установлена
	<i>CYP3A4*1.002</i>	-392G > A	rs2740574	—	не установлена
<i>CYP3A5</i>	<i>CYP3A5*3</i>	6981A > G	rs776746	дефект сплайсинга, усеченный белок	отсутствие
<i>CYP1A1</i>	<i>CYP1A1*2B</i>	2455 A > G	rs1048943	Phe462Val	возрастание
	<i>CYP1A1*2A</i>	6235 T > C	rs4646421	интрон	возрастание

Продолжение Таблицы 7

Ген	Аллель согласно звездочной номенклатуре PharmVar	Нуклеотидная замена	Положение варианта в референсной последовательности генома (rs)	Эффект на уровне белка	Эффект на уровне активности
<i>CYP2B6</i>	<i>CYP2B6*4</i>	18053A > G	rs2279343	Lys262Arg	возрастание
<i>GSTP1</i>	<i>GSTP1</i>	313A > G	rs1695	Ile105Val	снижение
	<i>GSTP1</i>	341C > T	rs1138272	Ala114Val	снижение
<i>ABCB1</i>	не классифицирован в звездочной номенклатуре PharmVar	1236C > T	rs1128503	Gly412Gly	
	не классифицирован в PharmVar	2677G > T/ A	rs2032582	Ser893Ala/Thr	разнонаправлена в отношении разных субстратов
	не классифицирован в PharmVar	3435C > T	rs1045642	Ile1145Ile	—
Авторские звездочные классификации аллелей <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i>	<i>ABCB1*1</i> Kim et al., 2001	1236C, 2677G 3435C	—	893Ala	—
	<i>ABCB1*2</i> Kim et al., 2001	1236T, 2677T 3435T	—	893Ser	разнонаправлена в отношении разных субстратов
	<i>ABCB1*2</i> Kroetz et al., 2003	1236C, 2677G 3435T	—	893Ala	
Примечание: 1. Характеристики аллельных вариантов генов CYP приведены в соответствии с данными консорциума PharmVar https://www.pharmvar.org/stronglyencouragethe					

Окончание Таблицы 7

PGxcommunityutilize NG_008376.3- basedcoordinatesmovingforward.

2. Аллели CYP1A1 указаны в соответствии с последним обновлением номенклатуры этого гена 27-02-2006 на ресурсе www.cypalleles.ki.se Комитета по номенклатуре аллелей цитохрома P450 человека, передавшим полномочия консорциуму FarmVar genetic variation coordinates

3. Аллели GSTP1 –с ресурса <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166169438> – Very Important Pharmacogene: GSTP1

4. Аллели ABCB1 – с ресурса <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170352/overview> – Very Important Pharmacogene: ABCB1. Поскольку звездочное обозначение аллелей ABCB1 в настоящее время не согласовано и является специфичным для литературного первоисточника, приведены обозначения и ссылки.

К 200 мкл крови добавляли 600 мкл раствора 1 и 20 мкл суспензии сорбента. Хорошо перемешивали и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре, перемешивая на вортексе. Пробы центрифугировали 60 секунд на микроцентрифуге при 5 000 об/мин. Супернатант отбрасывали. К осадку добавляли 300 мкл раствора 2 и перемешивали на вортексе до гомогенизации осадка. Пробы центрифугировали 60 секунд на микроцентрифуге при 5 000 об/мин. Супернатант отбрасывали. К осадку добавляли 1,4 мл раствора 3 и перемешивали на вортексе до гомогенизации осадка. Пробы центрифугировали 60 секунд на микроцентрифуге при 5 000 об/мин. Супернатант отбрасывали. Пробы подсушивали в твердотельном термостате при 50 градусах в течение 10 минут. К осадку добавляли 100 мкл стерильной воды, перемешивали на вортексе и инкубировали в термостате 5 минут при 50 градусах. Пробы центрифугировали 60 секунд на микроцентрифуге при 10 000 об/мин (ротор угловой F-45-12-11 MiniSpin Eppendorf, Германия). Водную фазу, в которой содержится ДНК, отбирали в другую пробирку.

Определение концентрации ДНК

Для определения количества выделенной ДНК измеряли оптическую плотность раствора (D) на наноспектрофотометре Implen P360 (Implen GmbH, Германия) при длинах волн 260, 230 и 280 нм (D₂₆₀, D₂₃₀ и D₂₈₀ соответственно).

О количестве примесей полисахаридов и белков судили по величине отношения D_{260}/D_{230} и D_{260}/D_{280} соответственно. Приемлемой степенью очистки считали величину = 1,6–1,8.

При соответствующей степени очистки концентрация ДНК в образце рассчитывалась, исходя из значения оптической плотности раствора, измеренной при 260 нм. Оптическая плотность, равная 1, приблизительно соответствует 50 мкг ДНК.

Гель-электрофорез ДНК

Качество выделенной геномной ДНК анализировали электрофорезом в 1,8 % агарозном геле, в $1\times$ ТАЕ (0,04 М трис-ацетат, 1 mM ЭДТА) при 120 V. Гель окрашивали бромистым этидием (0,5 мкг/мл), визуализировали и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы «ChemiDoc MP» («Bio-Rad Laboratories», США). Электрофореграмма полученной ДНК представлена на Рисунке 2, где М – маркер молекулярного веса pBlueScript/MspI; дорожки 1–12 – ДНК.

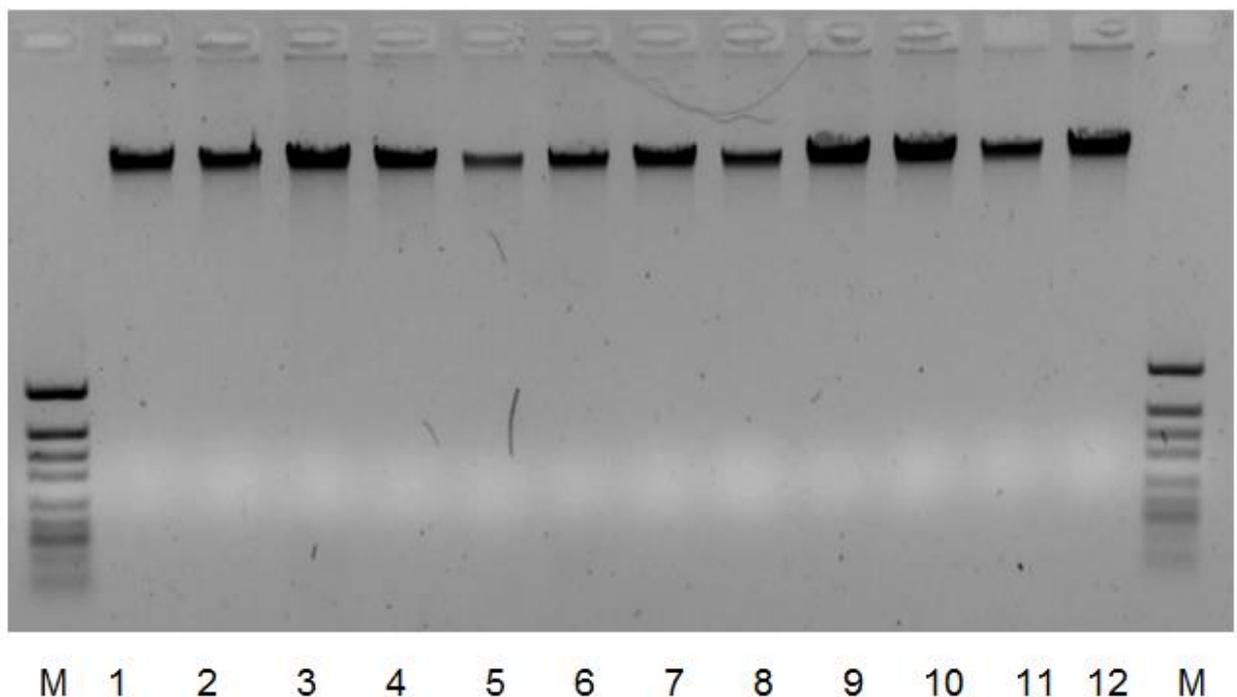


Рисунок 2 – Электрофореграмма ДНК

Полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени

Для определения однонуклеотидных полиморфизмов генов цитохромов P450 методом ПЦР с детекцией в реальном времени использовали коммерческие наборы «SNP-Скрин» (ООО «НПФ Синтол») на амплификаторе CFX96 Touch («Bio-rad Laboratories», США). Реакционная смесь объемом 25 мкл состояла из 2,5× реакционной смеси, содержащей все необходимые реактивы для ПЦР-РВ: дезоксинуклеозидтрифосфаты, ПЦР-буфер, MgCl₂, праймеры и зонды), 2,5 Ед Taq ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами, 5 мкл ДНК (100 нг) и 2,5× разбавителя. Для каждого эксперимента ставился отрицательный (безматричный) контрольный образец (ОКО) и три положительных контрольных образца (ПКО1, ПКО2, ПКО3, содержащие ДНК гомозиготы дикого типа, гетерозиготы и гомозиготы мутантного типа, соответственно). ПЦР в реальном времени проводили согласно рекомендуемому производителем протоколу: 3 мин – 95 °С, далее 40 циклов: 15 сек – 95 °С, 40 сек – 63 °С (кроме *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs4987161) – 40 сек – 60 °С). Каждый цикл сканировали по двум каналам флюоресценции, соответствующим флюорофорам на зондах.

Типичные графики для гомозиготных и гетерозиготного генотипов по ВПП 681G > А гена *CYP2C19* приведены на Рисунках 3, 4 и 5.

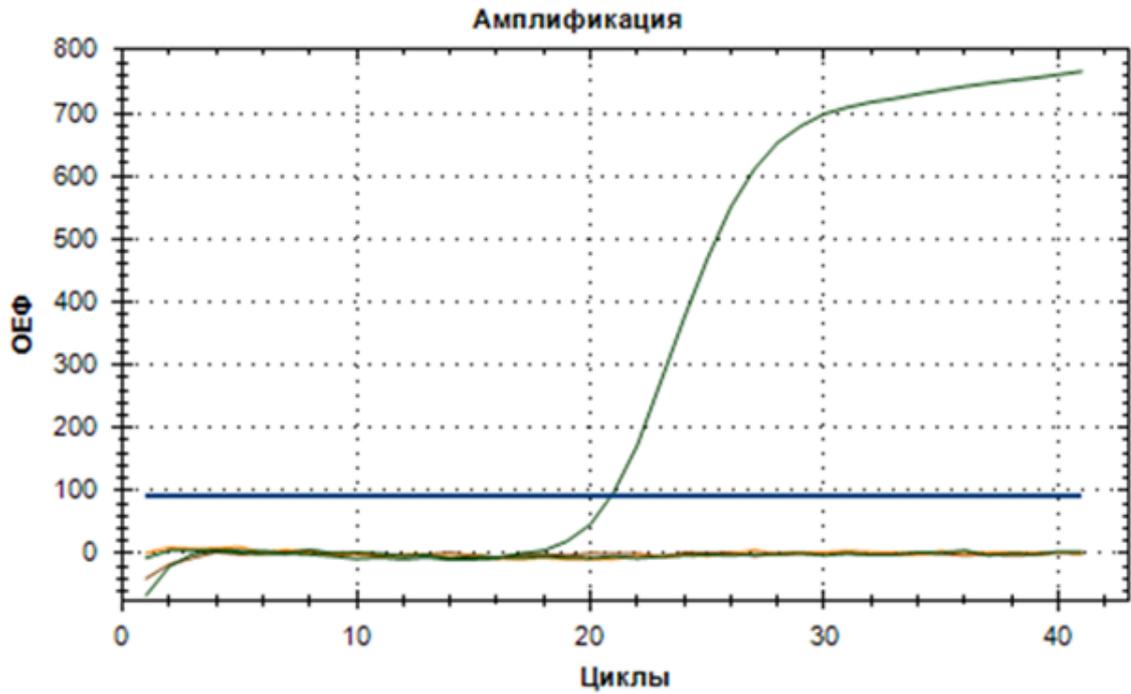


Рисунок 3 – ПЦР образца гомозиготного генотипа 681GG. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM

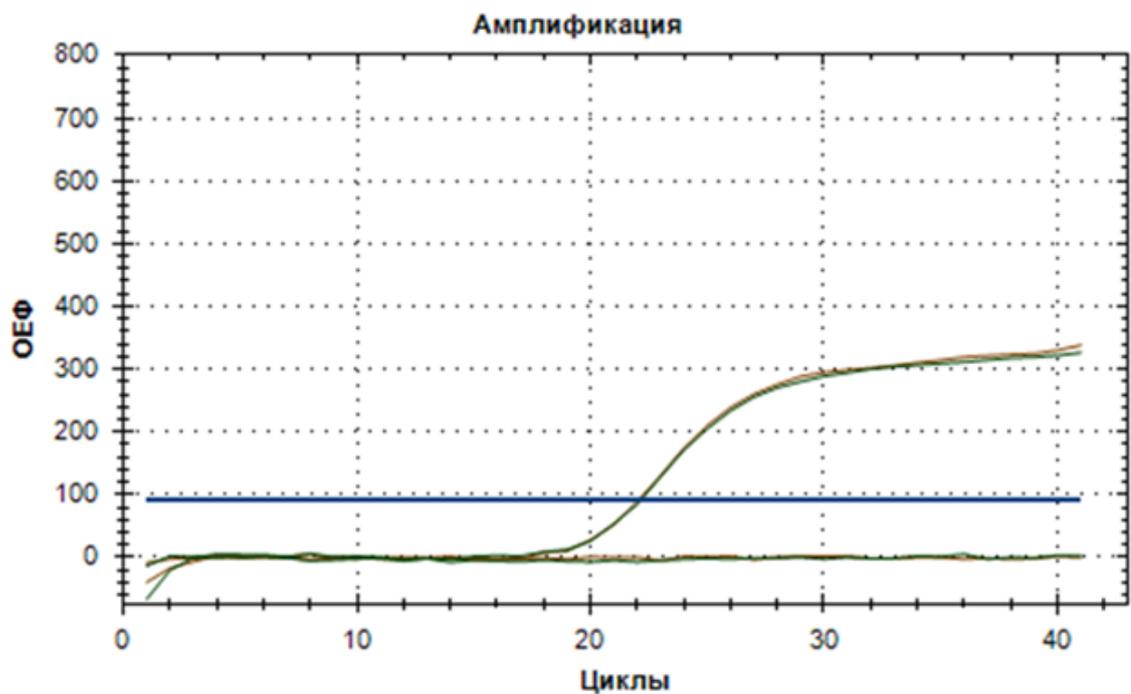


Рисунок 4 – ПЦР образца гетерозиготного генотипа 681GA. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM и HEX

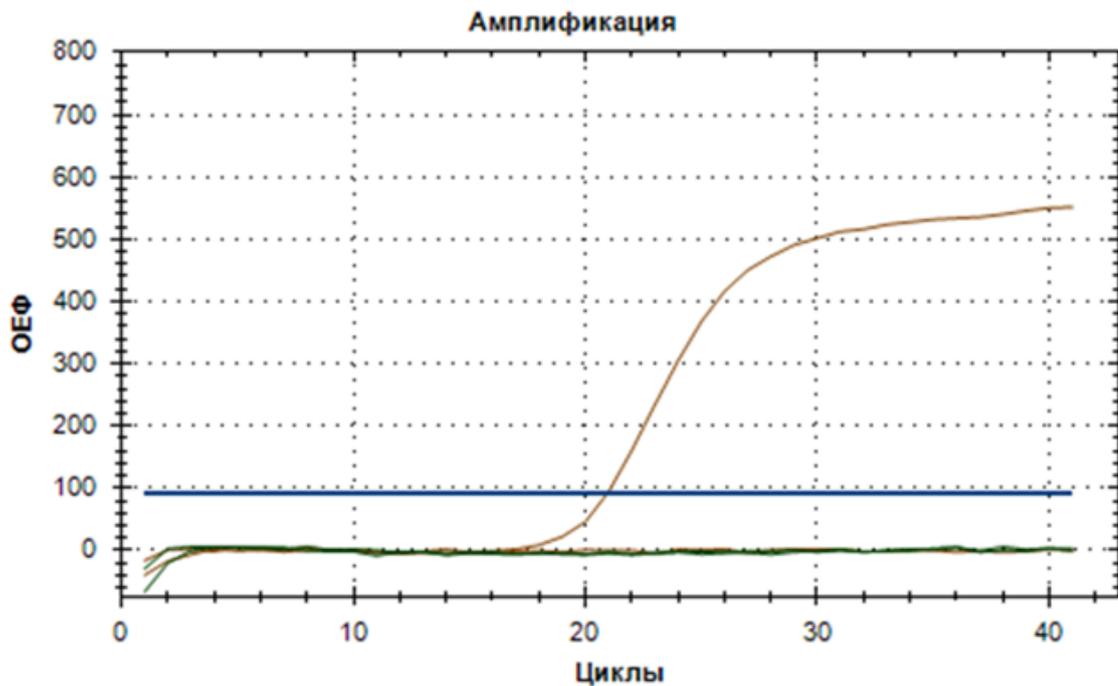


Рисунок 5 – ПЦР образца гомозиготного генотипа 681AA. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя HEX

Определение уровня микроРНК

Для исследования уровня микроРНК на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН» были изучены гистологические препараты биоптатов опухолевой ткани лимфатических узлов у больных ЛХ (n = 40) и реактивно измененных лимфатических узлов (n = 40), составляющих группу контроля.

Гистологические препараты биопсированных опухолевых лимфатических узлов прошли обработку с использованием классических методов фиксации в формалине, обезвоживание в изопропиловом спирте, обезжиривание ксилолом и пропитку материала парафином.

Экстракция РНК

Нуклеиновые кислоты экстрагировали из зафиксированных в формалине парафинизированных образцов. Для депарафинизации с использованием минерального масла в пробирку, содержащую 3 парафиновых среза ткани

лимфатического узла толщиной 15 мкм, добавляли 1 мл минерального масла и тщательно перемешивали на вортексе в течение 10 секунд. Далее пробирки помещали в термошейкер на 65 °С и инкубировали в течение 2 минут с частотой вращения 1 300 об/мин. Затем центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 4 минут. После этого удаляли надосадочную жидкость, не захватывая осадок. В осадок вносили 1 мл 96 % этанола и перемешивали на вортексе в течение 10 секунд с последующим центрифугированием при 13 000–15 000 g в течение 4 минут. Далее удаляли надосадочную жидкость, не захватывая осадок, с последующим внесением 1 мл 70 % этанола. Затем проводили центрифугирование при 13 000–15 000 g в течение 2 минут. Полученный осадок использовали в качестве дальнейшего материала для выделения нуклеиновых кислот. Выделение нуклеиновых кислот из образцов проводили с использованием набора реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Россия). К образцам, полученным после депарафинизации, добавляли 700 мкл лизирующего раствора. Ткань в растворе интенсивно перемешивали в термошейкере TS-20 (Biosan, Латвия) 60 минут при температуре 90 °С с частотой вращения 1 300 об/мин. Далее раствор центрифугировали 2 минуты при 15 000 об/мин (ротор угловой F-45-12-11 MiniSpin Eppendorf, Германия) и переносили 600 мкл супернатанта в новые пробирки, добавляя к нему равный объем изопропанола и 10 мкл суспензии магнитных частиц. Затем перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 мин. На следующем этапе выделения проводили центрифугирование 10 мин при 13 000 об/мин (ротор угловой F-45-12-11 MiniSpin Eppendorf, Германия), супернатант сливали, а осадок промывали с помощью 500 мкл 70 % этанола, затем 300 мкл ацетона. Полученный осадок высушивали и растворяли в 300 мкл элюирующего раствора. Далее пробирки помещали в термошейкер на 65 °С и инкубировали в течение 5 минут с частотой вращения 1 300 об/мин. Затем центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 1 минуты. Далее 290 мкл раствора переносили в новую пробирку и использовали в качестве матрицы для ПЦР.

Определение микроРНК для анализа

В наше исследование включены микроРНК, уровень экспрессии которых превышал 100 единиц, и они были представлены как минимум в 80 % исследуемых образцов. В анализ было включено 20 микроРНК, представленных в Таблице 8.

Таблица 8 – МикроРНК, определенные у больных ЛХ [58; 73; 77; 86; 90; 96; 100; 104; 122; 157; 158; 166; 167; 174; 177; 178; 179; 182; 183; 185; 221; 230; 235; 244; 256]

миРНК	Биологические эффекты
let-7c-5p	Онкоген, увеличивает клеточную пролиферацию, способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы, регулятор дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга
let-7f-5p	
миРНК-9-5p	Онкоген, защищает опухолевую клетку от окислительного стресса, угнетает пролиферацию гепатоцитов
миРНК-20a-5p	
миРНК-23a-3p	Онкоген, способствует переходу фазы G1 в S клеточного цикла, подавляет <i>CYP2C19</i> в печени
миРНК-23b-3p	Онкосупрессор, участвует в дифференцировке стволовых клеток печени
миРНК-26b-5p	Онкоген, способствует метастазированию, подавляет ангиогенез и апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы
миРНК-34a-5p	Онкосупрессор, подавляет инвазию и метастазирование рака печени, активирует фиброз печени.
миРНК-96-5p	Онкоген, ингибирует апоптоз клеток и блокирует каспазу, подавляет фиброз печени
миРНК-141-3p	Онкосупрессор, активирует фиброз печени, приводит к развитию печеночной недостаточности
миРНК-148b-3p	Онкоген, увеличивает клеточную пролиферацию и инвазию и ингибирует апоптоз в печени
миРНК-150-5p	Онкоген, активирует апоптоз клеток и фиброз печени, подавляет <i>CYP3A4</i>
миРНК-183-5p	Онкоген, активирует холестатический фиброз печени
миРНК-185-5p	Онкосупрессор, снижается при прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы, способствует дифференцировке и апоптозу клеток острого миелоидного лейкоза

Продолжение Таблицы 8

миРНК	Биологические эффекты
миРНК-200b-3p	Онкосупрессор, способствует развитию фиброза и цирроза печени, прогрессированию печеночной недостаточности
миРНК-574-3p	Онкосупрессор, снижает миграцию и пролиферацию клеток, способствует апоптозу
миРНК-205-5p	Онкосупрессор, активирует клеточные сигнальные пути (апоптоз)
миРНК-451	Онкосупрессор, индуцирует фиброз
миРНК-18a-5p	Онкоген, ингибирует апоптоз клеток печени
миРНК-128-3p	Онкосупрессор, подавляет CYP2C9 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, ингибирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов

В качестве нормализатора использовали среднее геометрическое значений Ct трех микроРНК: микроРНК-378-3p, -191-5p и -103a-3p, которые были выбраны на основе ранее полученных Ковыневым И. Б. и соавт., 2020, данных [217]. Все олигонуклеотиды были синтезированы в компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбирали с помощью онлайн-инструмента PrimerQuest (<https://eu.idtdna.com/>).

Обратная транскрипция и ПЦР-анализ экспрессии микроРНК

Обратную транскрипцию для синтеза кДНК проводили в объеме 30 мкл. Реакционная смесь содержала 3 мкл препарата РНК, ОТ-буфер с ОТ-праймером, 100 ЕД обратной транскриптазы M-MLV (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия), концентрация общей РНК находилась в диапазоне (72–110) нг/мкл, ОП 260/280 \geq 1,9 и ОП 260/230 \geq 1,5. Смесь инкубировали в течение 15 мин при 16°C и 15 мин при 42°C с последующей тепловой инактивацией в течение 2 мин при 95 °C.

Уровни экспрессии миРНК измеряли с помощью ПЦР с детекцией в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Геркулес, Калифорния, США). Общий объем каждой реакции составлял 30 мкл и включал 3 мкл кДНК, 1× ПЦР-буфер («Вектор-Бест», Россия), 0,5 мкМ каждого праймера и

0,25 мкМ двухмеченого зонда. Условия ПЦР: инкубация 2 мин при 50 °С, стадия предденатурации при 94 °С – 2 мин, затем 50 циклов денатурации (94 °С в течение 10 с), отжига и удлинения (60 °С в течение 20 с). В зависимости от системы эффективность ПЦР (Е) варьировалась от 92,5 % до 99,7 %.

Оценка качества жизни больных ЛХ в разные периоды заболевания: в момент диагностики опухолевого процесса и после проведения программной полихимиотерапии (ПХТ)

В качестве инструмента для оценки КЖ использовался стандартный опросник «SF-36 Health Status Survey» с оценкой 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность телесной боли (ИБ), общее здоровье (ОЗ), жизнедеятельность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ) [237].

ФФ (физическое функционирование) представляет собой степень ограничения выполняемых физических нагрузок, к которым относятся ходьба, самообслуживание, поднятие и переноска тяжестей, подъем по лестнице и др. Значительные ограничения физической активности, связанные с физическим состоянием, представлены низкими значениями данного показателя.

РФФ (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) – это возможность выполнения повседневной деятельности. Низкие показатели по этой шкале отражают значительные ограничения повседневной активности, обусловленные физическим состоянием.

ИБ (интенсивность телесной боли) характеризует степень влияния боли на ежедневную физическую активность – чем ниже показатели данной шкалы, тем более выражены ограничения.

ОЗ (общее здоровье) субъективная оценка больным своего состояния здоровья в данный момент времени. Низкие показатели соответствуют низкой оценке здоровья.

Ж (жизнедеятельность) – показатель субъективных ощущений жизненной активности, более низкие показатели отражают чувство утомленности, усталости пациентов.

СФ (социальное функционирование) определяет степень ограничения социальных взаимодействий, ассоциированную с физическим или эмоциональным состоянием пациентов. Низкие значения демонстрирует значительное ограничение общения и социальных контактов.

РЭФ (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) характеризует степень трудностей, возникающих в повседневной деятельности и связанных с эмоциональным состоянием больных. Низкие показатели отражают ограничения ежедневной активности, ассоциированные с ухудшением эмоционального состояния пациентов.

ПЗ (психическое здоровье) является общим показателем эмоций и настроения. Низкие значения свидетельствуют о наличии депрессивных переживаний, тревоги, преобладании отрицательных эмоций.

Диапазон каждого показателя составляет от 0 до 100 баллов, где 100 баллами характеризуется полное здоровье, то есть чем выше качество жизни, тем более высокой оценкой представлена шкала.

Шкалы группировались в два основных показателя: 1) физический компонент здоровья, включающий в себя шкалы: ФФ, РФФ, ИБ, ОЗ, и 2) психический компонент, представленный шкалами: ПЗ, РЭФ, Ж и СФ. Подсчет и обработка результатов были выполнены с помощью инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36, представленной компанией Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования [237].

Подсчет и обработка результатов выполняются путем суммирования баллов, полученных при ответах на вопросы, составляющих физический или психический компоненты здоровья соответственно.

Сумма баллов по шкале ФФ рассчитывается по формуле 1а:

$$\mathbf{ФФsum} = \mathbf{ФФ6} \text{ 3a} + \mathbf{ФФ3б} + \mathbf{ФФ3в} + \mathbf{ФФ3г} + \mathbf{ФФ3д} + \mathbf{ФФ3е} + \mathbf{ФФ3ж} + \mathbf{ФФ3з} + \\ + \mathbf{ФФ3и} + \mathbf{ФФ3к} \quad (1a)$$

Полученный суммарный балл $\mathbf{ФФsum}$ уточняется по формуле 1б:

$$\mathbf{ФФ} = (\mathbf{ФФsum} - 10) / 20) \times 100 \quad (1б)$$

Значение по шкале $\mathbf{РФФ}$ определяется суммой баллов (формула 2а):

$$\mathbf{РФФsum} = \mathbf{РФФ4a} + \mathbf{РФФ4б} + \mathbf{РФФ4г} + \mathbf{РФФ4д} \quad (2a),$$

с пересчетом полученного результата (формула 2б):

$$\mathbf{РФФ} = (\mathbf{РФФsum} - 4) / 4) \times 100 \quad (2б).$$

Для определения суммы баллов по шкале ИБ необходим пересчет значений, полученных при ответе на вопросы № 7 (Таблица 9) и № 8 (Таблица 10) анкеты, используя ключ:

Таблица 9 – Инструмент для оценки результатов по шкале ИБ (вопрос № 7)

Балл ответа на вопрос № 7 в анкете (ИБ7)	Балл в пересчете (ИБ7 ¹)
1	6
2	5,4
3	4,2
4	3,1
5	2,2
6	1

Таблица 10 – Инструмент для оценки результатов по шкале ИБ (вопрос № 8)

Балл ответа на вопрос № 8 в анкете (ИБ8)	Балл в пересчете (ИБ8 ¹)
1 (если ИБ7 = 1)	6
1 (если ИБ7 имеет значение от 2 до 6)	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Учитывая, что при ответах на вопросы анкеты все опрошенные выбрали соответствующее значение на оба вопроса в 100 % случаев, перекодировка числовых данных для заполнения пропущенного ответа на вопрос № 7 или № 8 не потребовалась.

Пересчет полученного значения выполнялся по формуле 3:

$$\text{ИБ} = [(\text{ИБ7}^1 + \text{ИБ8}^1) - 2] / 10 \times 100 \quad (3)$$

Расчет суммарного значения по шкале ОЗ требовал перекодировки полученных значений при ответе на вопрос № 1 (Таблица 11), вопрос № 11б (Таблица 12) и вопрос № 11г (Таблица 13).

Таблица 11 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 1)

Балл в анкете на вопрос № 1 (ОЗ1)	Балл перекодировки на вопрос № 1 (ОЗ1 ¹)
1	5
2	4,4
3	3,4
4	2
5	1

Таблица 12 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 11б)

Балл в анкете на вопрос № 11б (ОЗ11б)	Балл перекодировки на вопрос № 11б (ОЗ11б ¹)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Таблица 13 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 11 г)

Балл в анкете на вопрос № 11г (ОЗ11г)	Балл перекодировки на вопрос № 11г (ОЗ11г ¹)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Суммированный балл по шкале ОЗ (формула 4а):

$$\mathbf{OЗsum} = \mathbf{OЗ1}^1 + \mathbf{OЗ11a} + \mathbf{OЗ11б}^1 + \mathbf{OЗ11в} + \mathbf{OЗ11г}^1 \quad (4a)$$

Пересчет полученной суммы (формула 4б):

$$\mathbf{OЗ} = (\mathbf{OЗsum} - 5) / 20 \times 100 \quad (4б)$$

Значение по шкале Ж определяется с перекодировкой баллов по вопросам № 9а (Таблица 14) и № 9д (Таблица 15).

Таблица 14 – Инструмент для оценки результатов по шкале Ж (вопрос № 9а)

Балл в анкете на вопрос № 9а (Ж9а)	Балл перекодировки на вопрос № 9а (Ж9а ¹)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Таблица 15 – Инструмент для оценки результатов по шкале Ж (вопрос № 9д)

Балл в анкете на вопрос № 9д (Ж9д)	Балл перекодировки на вопрос № 9д (Ж9д ¹)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Подсчет суммы баллов (формула 5а):

$$\mathbf{Жsum} = Ж9а^1 + Ж9д^1 + Ж9ж + Ж9и \quad (5а)$$

Пересчет суммированного значения (формула 5б):

$$\mathbf{Ж} = (Жsum - 4) / 20) \times 100 \quad (5б)$$

Перекодировка полученных баллов вопроса № 6, необходимая для подсчета значения по шкале СФ (Таблица 16).

Таблица 16 – Инструмент для оценки результатов по шкале СФ (вопрос № 6)

Балл в анкете на вопрос № 6 (СФ6)	Балл перекодировки на вопрос № 6 (СФ6 ¹)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Расчет суммы баллов (формула 6а):

$$\mathbf{СФsum} = \mathbf{СФ6^1} + \mathbf{СФ10} \quad (6а).$$

Пересчет полученного значения (формула 6б):

$$\mathbf{СФ} = (\mathbf{СФsum} - 2) / 8 \times 100 \quad (6б).$$

Расчет значения по шкале РЭФ производится с использованием формулы (формула 7а) и не требует перекодировки значений:

$$\mathbf{РЭФsum} = \mathbf{РЭФ5а} + \mathbf{РЭФ5б} + \mathbf{РЭФ5в} \quad (7а)$$

Пересчет полученной суммы необходимо выполнить по ключу (формула 7б):

$$\mathbf{РЭФ} = (\mathbf{РЭФsum} - 3) / 3 \times 100 \quad (7б)$$

Для подсчета суммы баллов по шкале ПЗ необходима их перекодировка в вопросах № 9г (Таблица 17) и № 9з (Таблица 18):

Таблица 17 – Инструмент для оценки результатов по шкале ПЗ (вопрос № 9г)

Балл в анкете на вопрос № 9г (ПЗ9г)	Балл перекодировки на вопрос № 9г (ПЗ9г ¹)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Таблица 18 – Инструмент для оценки результатов по шкале СФ (вопрос № 9з)

Балл в анкете на вопрос № 9з (ПЗ9з)	Балл перекодировки на вопрос № 9з (ПЗ9з ¹)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Суммарное значение по шкале ПЗ (формула 8а):

$$\mathbf{ПЗsum} = \mathbf{ПЗ9б} + \mathbf{ПЗ9в} + \mathbf{ПЗ9г}^1 + \mathbf{ПЗ9е} + \mathbf{ПЗ9з}^1 \quad (8а)$$

Пересчет баллов (формула 8б):

$$\mathbf{ПЗ} = (\mathbf{ПЗsum} - 5) / 25) \times 100 \quad (8б).$$

2.4 Статистическая обработка материала

Статистический анализ данных проведен 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 были представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25 %, Q3 – 75 %. Описательная статистика для номинальных показателей в Таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n, %). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и ANOVA Краскела – Уоллиса. Для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона (χ^2) или точный тест Фишера. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Анализ прогностической значимости отдельных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в отношении развития органной токсичности проводили с помощью метода регрессии Кокса с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

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 модели оценивали с помощью площади под кривой чувствительность-специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равняется 1.

Для оценки взаимодействия генов и их вклада в развитие токсических осложнений проводимой ПХТ был использован метод MDR (Multifactor dimensionality reduction), который развивается в последние десятилетия наряду с другими подходами для анализа ген-генных и ген-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях. При этом под ген-ген взаимодействием понимают их *функциональное* взаимодействие (то есть взаимодействие их продуктов в процессах жизнедеятельности клетки и организма в целом) в формировании фенотипа, когда показатели ассоциации индивидуального генотипа с фенотипом отличаются от показателей комбинации

генотипов. В более общем понимании Baryshnikova et al., 2013, определяют это понятие как «...разницу между экспериментально измеренным фенотипом с двойным мутантом и ожидаемым фенотипом с двойным мутантом, последний из которых прогнозируется на основе комбинации эффектов одиночного мутанта, предполагая, что мутации действуют независимо». Сходное по смыслу определение дают и Vandyopadhyay S. et al. (2008) «Генетические взаимодействия – это логические отношения между генами, которые возникают, когда комбинация мутаций двух или более генов приводит к неожиданному фенотипу». Цветовую интерпретацию взаимодействия использовали в соответствии с описанием И. В. Пономаренко (2019). Красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие. Данные термины означают функциональное взаимодействие продуктов генов в клеточном метаболизме, в результате которого формируется анализируемый фенотип. В контексте нашего исследования анализируемыми фенотипами являлись различные виды органотоксичности [31].

Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,050$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина на фоне проводимой программной полихимиотерапии

Данный этап исследования включал обследование 122 пациентов с ЛХ. В соответствии с критериями токсичности Национального института рака (NCCN, 2003), нами было выявлено увеличение частоты встречаемости гепатотоксичности и углубление ее степени у больных во время проведения программной ПХТ, при этом после первого курса ПХТ показатель уже был высоким – осложнения были обнаружены у трети пациентов. Так, после проведения 1 курса программной ПХТ гепатотоксичность I степени была выявлена у 35 (28,7 %) больных ЛХ, II степени – у 1 (0,8 %) обследованного. После завершения 4 курсов ПХТ лабораторные признаки печеночной токсичности I степени были диагностированы уже у 68 (56,3 %) пациентов, II и III степеней – у 4 (3,3 %) и 1 (0,8 %) больных соответственно. А после проведения 6 курса ПХТ гепатотоксичность I степени выявлена уже у 46 (60,6 %) больных, II степени – у 12 (15,8 %) обследованных, III степени – у 3 (3,9 %) пациентов с ЛХ соответственно (Рисунок 6).

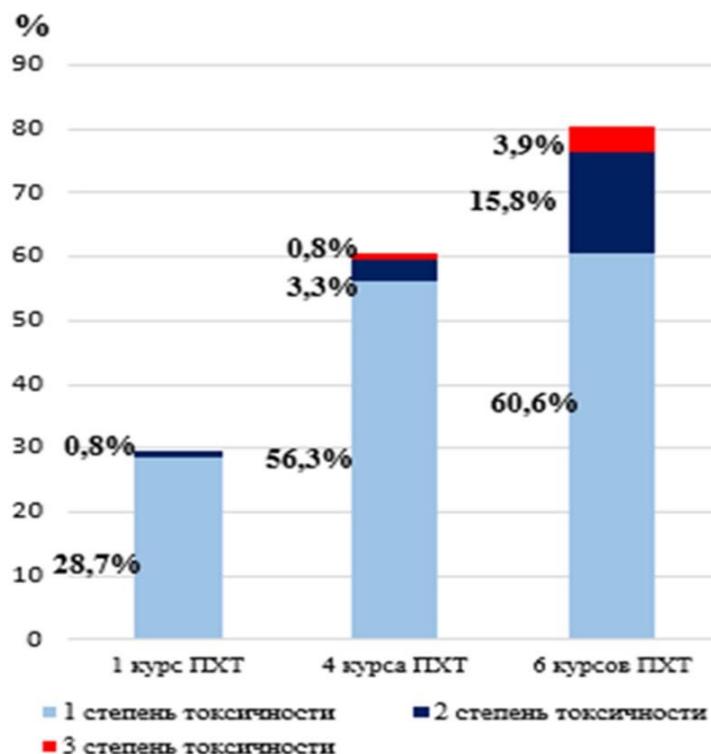


Рисунок 6 – Гепатотоксичность у больных ЛХ (n = 122) после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ 1 линии

При этом нарастание степени токсического поражения печени наблюдалось как у пациентов на программе АВВД, так и у больных во время проведения ВЕАСОРР, но только на программе ВЕАСОРР была выявлена токсичность 2 и 3 степени на всех этапах терапии. Структура гепатотоксичности в сравнении с проведенной программой ПХТ у больных с ЛХ представлена на Рисунках 7 и 8.

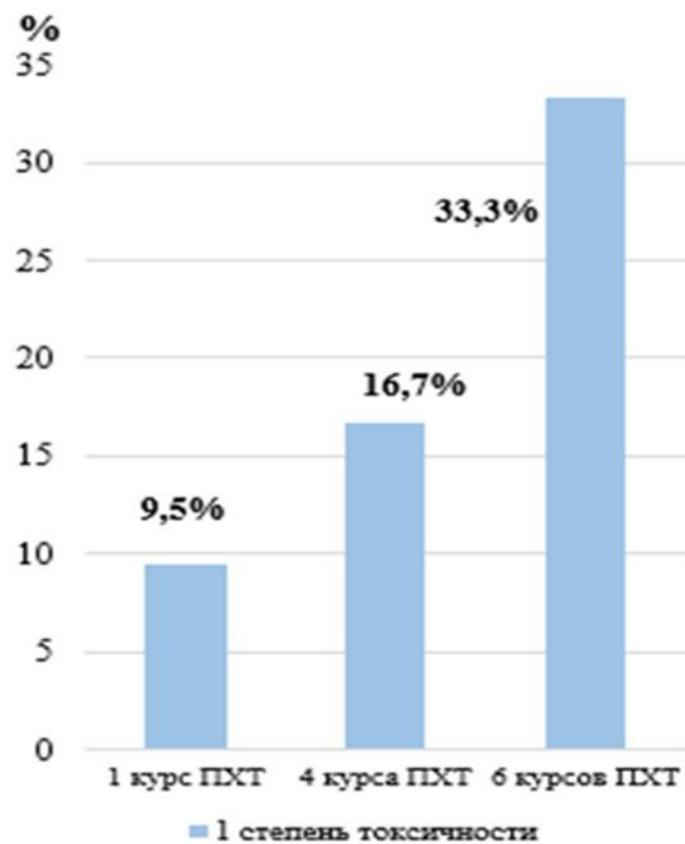


Рисунок 7 – Структура гепатотоксичности у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ ABVD, n = 42

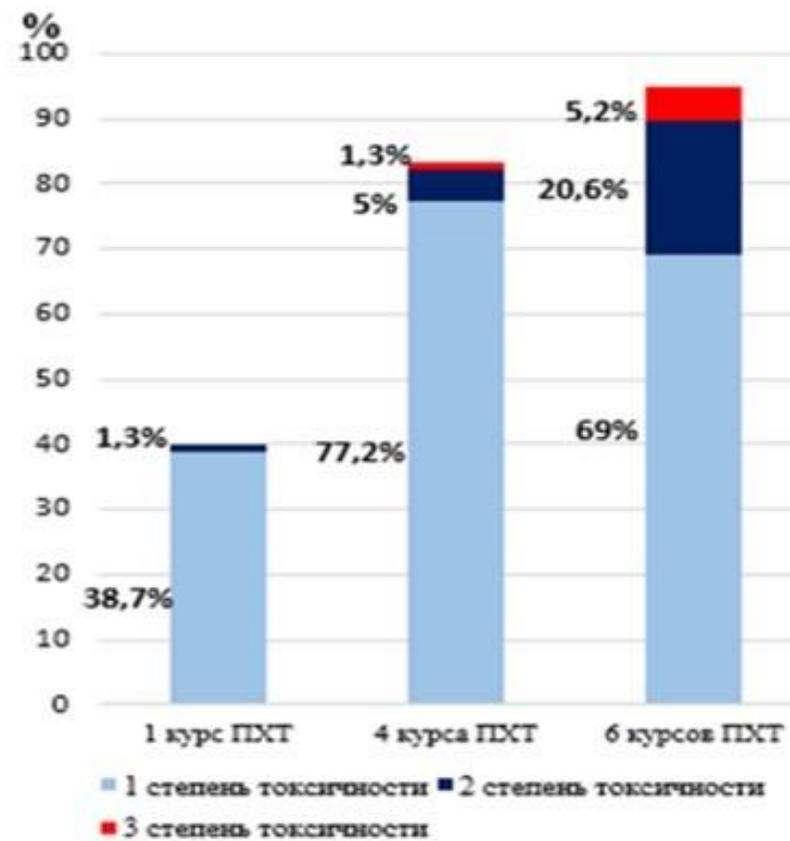


Рисунок 8 – Структура гепатотоксичности у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ BEACOPP

Согласно критериям по определению формы паренхиматозного поражения печени (RUSSCO 2020 г.) [43], гепатоцеллюлярный тип, характеризующийся увеличением уровня АЛТ более 2 верхних границ нормы или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 , преобладал в сравнении с другими формами и нарастал на фоне проведения программной терапии от 1 к 6 курсу, что может быть связано с выраженными цитолитическими свойствами противоопухолевых препаратов, накоплением и суммацией нежелательных эффектов на протяжении ПХТ. Так, он был выявлен после проведения 1 курса ПХТ – у 27 (22,1 %) пациентов, после проведения 4 курса ПХТ – уже у 62 (51,2 %), а после 6 курсов программной ПХТ был обнаружен у 51 (67,1 %) больного. Смешанный тип (АЛТ и ЩФ более 2 верхних границ нормы, соотношение АЛТ/ЩФ от 2 до 5) был диагностирован после проведения 1 курса ПХТ – у 6 (4,9 %) обследованных с ЛХ, после 4 и 6 курсов программной ПХТ – уже у 8 (6,6 %) и 7 (9,2 %) больных соответственно. Холестатический вариант поражения печени с увеличением уровня ЩФ более 2 верхних границ нормы или соотношением АЛТ/ЩФ ≤ 2 , после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ был диагностирован у 3 больных на каждом этапе (2,4 %, 2,4 %, 3,9 % соответственно).

В соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (NCCN, 2003 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) [38], оценка степени выраженности гепатотоксических эффектов проведенной программной ПХТ показала, что статистически значимое увеличение уровней биохимических и инструментальных показателей было зарегистрировано у пациентов после проведения ПХТ по программам BEACOPP в отличие от больных, получивших ABVD ($\chi^2 = 7,14$, $p = 0,008$), при этом они нарастали от 1 к 6 курсу на обеих схемах специфической терапии и максимальные медианные значения выявлены у пациентов после проведения 6 курсов ПХТ (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень биохимических показателей печеночной токсичности и маркеров цитолиза после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ АВВД и ВЕАСОРР у групп больных ЛХ

Показатель	Группа больных ЛХ после проведения ПХТ АВВД (n = 42)			Группа больных ЛХ после проведения ПХТ ВЕАСОРР (n = 80)			Референсные значения	Степень достоверности (p < 0,05)
	1	2	3	4	5	6		
	1 курс	4 курса	6 курсов	1 курс	4 курс	6 курс		
ЩФ (ед/л)	61 (56; 70)	68 (63; 80)	72,5 (70,5; 78)	87 (72; 104,5)	104 (89; 128)	119 (106; 150)	30,00–120,00	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,32 (5,1; 7,9)	8,08 (6,72; 10,6)	9,45 (8,15; 13)	9,45 (7,15; 13,1)	14,5 (9,7; 18,8)	16,22 (12; 22,7)	0,00–21,00	p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
ГГТП (ед/л)	27,1 (21,2; 38,9)	43,75 (34,8; 50,3)	43,75 (40,2 70,1)	44,6 (33,65; 61,4)	75,3 (60; 100)	108,4 (76,72; 136,6)	0,00–55,00	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
АСТ (ед/л)	23,75 (18,3; 30,6)	38,25 (30; 43,4)	40,65 (38,1; 59,3)	39,29 (28,5; 55,5)	66,8 (51,4; 85,6)	94,7 (70,9; 117,7)	0,00–50,00	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
АЛТ (ед/л)	26,4 (20,8; 34,2)	41,9 (33,9; 51,4)	49,6 (39,6; 73,5)	45,15 (32,55; 61)	78,1 (58,6; 99,1)	104,95 (76,3; 129,7)	0,00–50,00	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
ЛДГ (ед/л)	280 (243; 337)	349,5 (287; 392)	401 (291; 444)	456,5 (361,5; 522,5)	530 (414; 637)	622 (485; 729)	0,00–248,00	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001

Продолжение Таблицы 19

Показатель	Группа больных ЛХ после проведения ПХТ АВVD (n = 42)			Группа больных ЛХ после проведения ПХТ ВЕАСОРР (n = 80)			Референсные значения	Степень достоверности (p < 0,05)
	1	2	3	4	5	6		
	1 курс	4 курса	6 курсов	1 курс	4 курс	6 курс		
КВР ПД (мм)	147 (144; 151)	152 (149; 157)	157,5 (153; 163)	156,5 (150,5; 169,5)	167 (158; 179)	175,5 (165; 186)	< 150	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
ВР ЛД (мм)	58 (55; 60)	62 (58; 65)	66,5 (61; 69)	64 (60,5; 72)	73 (67; 79)	78 (71; 85)	< 60	p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
Примечание: представлены медианные значения с определением 25;75 перцентилей, p – уровни значимости различий между группами оценены по критерию Манна – Уитни.								

Всем обследованным пациентам были определены суммарные курсовые дозы цитостатических агентов, входящих в состав программ ПХТ ABVD и BEACOPP после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ. Их медианные значения с определением 25,75 перцентиля представлены в Таблице 20.

Для определения наличия зависимости уровня биохимических показателей ферментативной активности и размеров правой (КВР) и левой (ВР) долей печени от суммарной курсовой дозы химиотерапевтических препаратов был проведен корреляционный анализ Спирмена (Таблица 21).

Таблица 20 – Медианные значения суммарных доз противоопухолевых препаратов у больных ЛХ (n = 122) на программной ПХТ I линии (ABVD, BEACOPP). Медианное значение площади поверхности тела (25;75 перцентиль) составило 1,86 м² (1,48; 2,04)

Препараты	ABVD			BEACOPP		
	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ
Доксорубин, мг/м ²	93 (58,3;105,1)	372 (234; 421,6)	558 (367,7; 562,1)	57,66 (45,9; 63)	230,64 (183,2; 250)	345,96 (270; 378)
Блеомицин, IU/м ²	37,2 (27,7; 40,3)	148,8 (109; 160,9)	223,2 (160,1; 242)	18,6 (14,8; 20,4)	74,4 (59;80)	111,6 (88; 120,8)
Винкристин/винбластин, мг/м ²	20 (17,6; 20)	80 (70,43; 80)	120 (105,5; 120)	2 (1,99; 2)	8 (7,95; 8)	12 (11,9; 12)
Дакарбазин, мг/м ²	1 395 (1 106; 1 530,2)	5 580 (4 420,5; 6 100)	8 370 (6 640; 9 100)	697,5 (550; 765)	2 790 (2 200,5; 3 060)	4 100 (3 300; 4 600)
Циклофосфамид, мг/м ²	—	—	—	1 767 (1 400; 1 950)	7 068 (5 585; 7 730,2)	10 602 (8 352; 11 746)
Этопозид, мг/м ²	—	—	—	853,74 (675; 936,4)	3 414,96 (2 691,9; 3 750)	5 122,44 (4 053; 5 615)

Примечание: дозы указанных противоопухолевых препаратов были использованы в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению и диагностике лимфопролиферативных заболеваний [38] и составили: ABVD (доксорубин – 25 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винбластин – 6 мг/м², дакарбазин – 375 мг/м²), BEACOPP-14 (циклофосфан – 650 мг/м², адриабластин – 25 мг/м², вепезид – 100 мг/м², прокарбазин – 100 мг/м², преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²), BEACOPP-эскалированного (циклофосфан – 1 250 мг/м², адриабластин – 35 мг/м², вепезид – 200 мг/м², прокарбазин – 100 мг/м², преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²).

Таблица 21 – Зависимость уровня биохимических показателей ферментативной активности и размеров правой и левой долей печени от суммарной курсовой дозы химиотерапевтических препаратов у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ

Показатели	Доксорубин			Блеомицин			Этопозид			Циклофосфамид			Дакарбазин		
	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ	1 курс ПХТ	4 курса ПХТ	6 курсов ПХТ
ЩФ (ед/л)	r = -0,29 p = 0,001	r = -0,31 p < 0,001	r = -0,34 p = 0,002	r = -0,26 p = 0,005	r = -0,38 p < 0,001	r = -0,36 p = 0,002	r = 0,19 p = 0,077	r = 0,12 p = 0,260	r = 0,03 p = 0,810	r = 0,19 p = 0,077	r = 0,12 p = 0,290	r = 0,028 p = 0,840	r = -0,29 p = 0,001	r = -0,38 p < 0,001	r = -0,43 p < 0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	r = -0,26 p = 0,004	r = -0,23 p = 0,010	r = -0,25 p = 0,025	r = -0,21 p = 0,020	r = -0,28 p = 0,002	r = -0,26 p = 0,027	r = 0,11 p = 0,330	r = 0,17 p = 0,120	r = 0,05 p = 0,730	r = 0,11 p = 0,330	r = 0,17 p = 0,130	r = 0,046 p = 0,740	r = -0,21 p = 0,010	r = -0,29 p = 0,001	r = -0,33 p = 0,004
ГГТП (ед/л)	r = -0,16 p = 0,070	r = -0,21 p = 0,010	r = -0,32 p = 0,004	r = -0,17 p = 0,068	r = -0,28 p = 0,001	r = -0,33 p = 0,003	r = 0,43 p < 0,001	r = 0,51 p < 0,001	r = 0,40 p = 0,002	r = 0,43 p < 0,001	r = 0,50 p < 0,001	r = 0,39 p = 0,003	r = -0,17 p = 0,064	r = -0,32 p < 0,001	r = -0,46 p < 0,001
АСТ (ед/л)	r = -0,18 p = 0,030	r = -0,17 p = 0,040	r = -0,28 p = 0,010	r = -0,18 p = 0,040	r = -0,24 p = 0,007	r = -0,33 p = 0,004	r = 0,35 p < 0,001	r = 0,41 p < 0,001	r = 0,33 p = 0,015	r = 0,35 p < 0,001	r = 0,40 p < 0,001	r = 0,32 p = 0,010	r = -0,19 p = 0,030	r = -0,26 p = 0,002	r = -0,42 p < 0,001
АЛТ (ед/л)	r = -0,19 p = 0,030	r = -0,24 p = 0,005	r = -0,28 p = 0,008	r = -0,19 p = 0,030	r = -0,28 p = 0,002	r = -0,38 p = 0,001	r = 0,39 p < 0,001	r = 0,47 p < 0,001	r = 0,35 p = 0,008	r = 0,39 p < 0,001	r = 0,47 p < 0,001	r = 0,35 p < 0,009	r = -0,19 p = 0,030	r = -0,31 p < 0,001	r = -0,43 p < 0,001
ЛДГ (ед/л)	r = -0,26 p = 0,003	r = -0,28 p = 0,001	r = -0,30 p = 0,008	r = -0,28 p = 0,001	r = -0,32 p < 0,001	r = -0,32 p = 0,006	r = 0,43 p < 0,001	r = 0,45 p < 0,001	r = 0,31 p = 0,002	r = 0,43 p < 0,001	r = 0,44 p < 0,001	r = 0,30 p = 0,025	r = -0,32 p < 0,001	r = -0,36 p < 0,001	r = -0,42 p < 0,001
КВР ПД (мм)	r = -0,15 p = 0,087	r = -0,22 p = 0,015	r = -0,16 p = 0,170	R = -0,1 p = 0,290	R = -0,21 p = 0,025	r = -0,12 p = 0,330	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,39 p < 0,001	r = 0,39 p = 0,003	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,40 p < 0,001	r = 0,39 p = 0,003	r = -0,14 p = 0,130	r = -0,28 p = 0,001	r = -0,28 p = 0,010
ВР ЛД (мм)	r = -0,14 p = 0,120	r = -0,19 p = 0,031	r = -0,13 p = 0,240	r = -0,11 p = 0,220	r = -0,23 p = 0,015	r = -0,14 p = 0,230	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,40 p < 0,001	r = 0,34 p = 0,010	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,40 p < 0,001	r = 0,34 p = 0,011	r = -0,13 p = 0,150	r = -0,27 p = 0,002	r = -0,29 p = 0,008

Полученные результаты позволяют резюмировать, что данная зависимость наблюдалась для этопозида и циклофосфида – лекарств, фармакологическая активность которых возникает вследствие цитохром Р-450-зависимого метаболизма [109; 155]. Они указывают на необходимость исследования ВНП генов, кодирующих цитохромы Р450, участвующие в метаболизме лекарств, в качестве генетических факторов предрасположенности к лекарственному повреждению.

Увеличение кумулятивной дозы этопозида, входящего в состав ПХТ 1 линии ВЕАСОРР, коррелировало с повышением уровня печеночных трансаминаз, а также уровнем ЛДГ, что может быть связано с метаболизмом препарата, являющегося алкилирующим агентом и ингибитором топоизомеразы II, в печени при участии ферментов семейства цитохромов Р450, прежде всего СYP3A4 [119; 155].

Уровень маркеров цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ и ЛДГ) статистически значимо повышался у больных ЛХ с увеличением суммарных доз циклофосфида, что говорит о наличии положительной корреляционной связи, так как данный цитостатический агент является пролекарством и подвергается биотрансформации в микросомальной системе печени до своего активного метаболита [154].

Статистически значимая положительная связь изменения размеров правой (КВР) и левой (ВР) долей печени с суммарными курсовыми дозами этопозида и циклофосфида наблюдалась на всем протяжении программной ПХТ (1, 4 и 6 курсы). Гепатомегалия развивается в результате жировой дистрофии и некроза гепатоцитов с клиническими проявлениями острого гепатита [1]. Вместе с тем известно, что активные метаболиты алкилирующих агентов вызывают синдром обструкции синусоидов с последующим увеличением кровенаполнения органа и увеличением его размера [10; 11].

Таким образом, повышение показателей трансаминаз (АЛТ, АСТ), маркеров холестаза (ЩФ, общий билирубин и ГГТП), а также увеличение размеров обеих долей печени и развитие гепатомегалии, вероятно, связано с биотрансформацией

алкилирующих препаратов в печени и токсическим действием их активных метаболитов, вызывающих цитолиз гепатоцитов, обструкцию синусоидов и снижение синтеза ДНК, что может привести к формированию фиброза и функциональной недостаточности органа и нарушать процессы регенерации [7; 18].

С целью ранжирования факторов риска развития гепатотоксичности проведен ROC-анализ. 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 и Sp более 60 %. Значимые предикторы поражения гепатобилиарного тракта представлены в Таблице 22 и на Рисунках 9 и 10.

Таблица 22 – Показатели ROC-анализа риска развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина вследствие лекарственного воздействия

Фактор	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 циклофосфамида	$\geq 3009,50$ мг	98,6	86,7	$0,745 \pm 0,064$ (0,620–0,870), $p = 0,003$
Примечание: AUC – площадь под кривой ROC, SE – стандартная ошибка. Логистическая регрессионная модель считалась достоверной при значении p статистики Колмогорова – Смирнова менее 0,05 и значении площади под кривой ROC более 0,50 и показателей Se и Sp более 60 %.				

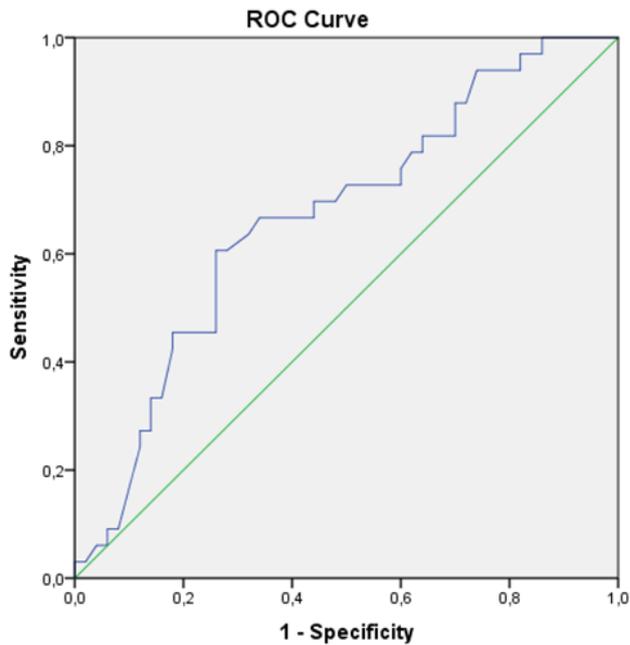


Рисунок 9 – ROC-анализ предиктивной значимости кумулятивной курсовой дозы этопозида для развития гепатотоксичности у больных ЛХ

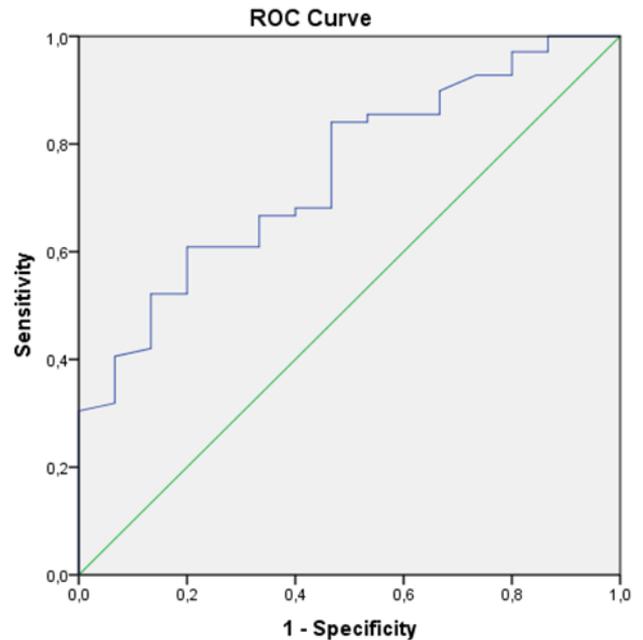


Рисунок 10 – ROC-анализ предиктивной значимости кумулятивной курсовой дозы циклофосфамида для развития гепатотоксичности у больных ЛХ

Суммарные дозы доксорубина, блеомицина и дакарбазина в нашем исследовании не показали статистически значимых ассоциаций с увеличением риска развития гепатотоксических осложнений у больных ЛХ во время проведения программной ПХТ I линии.

Таким образом, нами было обнаружено, что риск развития статистически значимого повышения уровня лабораторных маркеров гепатотоксичности, представленных маркерами холестаза (общий билирубин $> 1,5$ верхних границ нормы, ЩФ и ГГТП $> 2,5$ верхних границ нормы) и трансаминазами (АСТ и АЛТ $> 2,5$ верхних границ нормы), а также увеличения размеров обеих долей печени (КВР более 150 мм и ВР более 60 мм) с формированием гепатомегалии повышается при кумуляции дозы этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфамида $\geq 3009,5$ мг на фоне проведения программной ПХТ по протоколу ВЕАСОРР у больных ЛХ.

3.2 Структура гематологической токсичности у больных лимфомой Ходжкина

На основании шкалы общих критериев токсичности CTCAE v5.0, после проведения 1 курса программной ПХТ анемия I степени была зарегистрирована у 54 (44,2 %) пациентов, 2 степени – у 27 (22,1 %) больных, 3 степени – у 1 (0,8 %) человека. Лейкопения I степени встречалась у 10 (8,2 %) больных, II степени – у 29 (23,8 %) пациентов, III степени – у 19 (15,6 %) обследованных. Нейтропения I степени была выявлена у 10 (8,2 %) больных, II степени – у 16 (13,1 %) пациентов, III и IV степеней – у 31 (25,4 %) и 6 (4,9 %) обследованных соответственно. Тромбоцитопения I степени была обнаружена у 44 (36 %) пациентов с ЛХ, II степени – у 1 (0,8 %) больного. При этом у остальных обследованных уровень гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов оставался в пределах нормы.

После проведения 4 курсов ПХТ частота встречаемости показателей гематологической токсичности увеличилась в сравнении с результатами после 1 курса ПХТ. Так, анемия I степени была диагностирована уже у 46 (38 %) больных, 2 степени – у 49 (40,5 %) пациентов, 3 степени – у 8 (6,6 %) обследованных с ЛХ. Лейкопения I степени была выявлена у 13 (10,7 %) пациентов, II степени – у 27 (22,3 %) больных, III и IV степени – у 31 (25,6 %) и 37 (30,6 %) обследованных. При этом нейтропения I степени была обнаружена у 17 (14 %) человек, II степени – у 13 (10,7 %) больных, III и IV степени – у 23 (19 %) и 51 (42,1 %) обследованных соответственно. Тромбоцитопения I степени была диагностирована у 46 (38 %) пациентов, III и IV степеней – у 9 (7,4 %) больных в каждой группе.

После 6 курсов ПХТ было выявлено, что вместе с увеличением числа больных с признаками токсической миелосупрессии, также углубляется степень развившихся осложнений. Так, анемия I и II степени была выявлена уже у 17 (22,3 %) и 35 (46 %) обследованных, а III и IV степени – у 19 (25 %) и 1 (1,3 %) пациентов соответственно. Лейкопения I и II степеней была

зарегистрирована всего у 5 (6,6 %) и 9 (11,8 %) больных, тогда как III и IV степеней – у 16 (21 %) и 44 (57,9 %) человек. При этом нейтропения I и II степеней встречалась менее чем у пятой доли обследованных – 5 (6,6 %) и 8 (10,5 %) больных, в то время как III и IV степень токсичности была диагностирована почти у 80 % пациентов - у 11 (14,5 %) и 49 (64,5 %) человек соответственно. Тромбоцитопения I и II степеней была обнаружена у 33 (43,4 %) и 14 (18,4 %) обследованных, III и IV степеней – у 5 (6,6 %) и 3 (3,9 %) больных ЛХ.

Вместе с тем, нами было обнаружено, что доля токсических осложнений нарастала на фоне увеличения количества курсов терапии как у пациентов на программах ABVD, так и у больных на BEACOPP, однако, после проведения BEACOPP гематологическая токсичность регистрировалась в 2-3 раза чаще, чем у больных на схеме ABVD, при этом доли лейкопении и нейтропении III-IV ст. были диагностированы практически у всех пациентов и достигали 90 % выявленных случаев после проведения 6 курсов ПХТ BEACOPP, что могло стать причиной развития инфекционных осложнений у больных после проведения программной ПХТ, повышая риск возникновения тяжелых последствий, инвалидизации или летального исхода [17].

Структура гематологических токсических эффектов у больных ЛХ после проведенной ПХТ представлена на Рисунках 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 18.

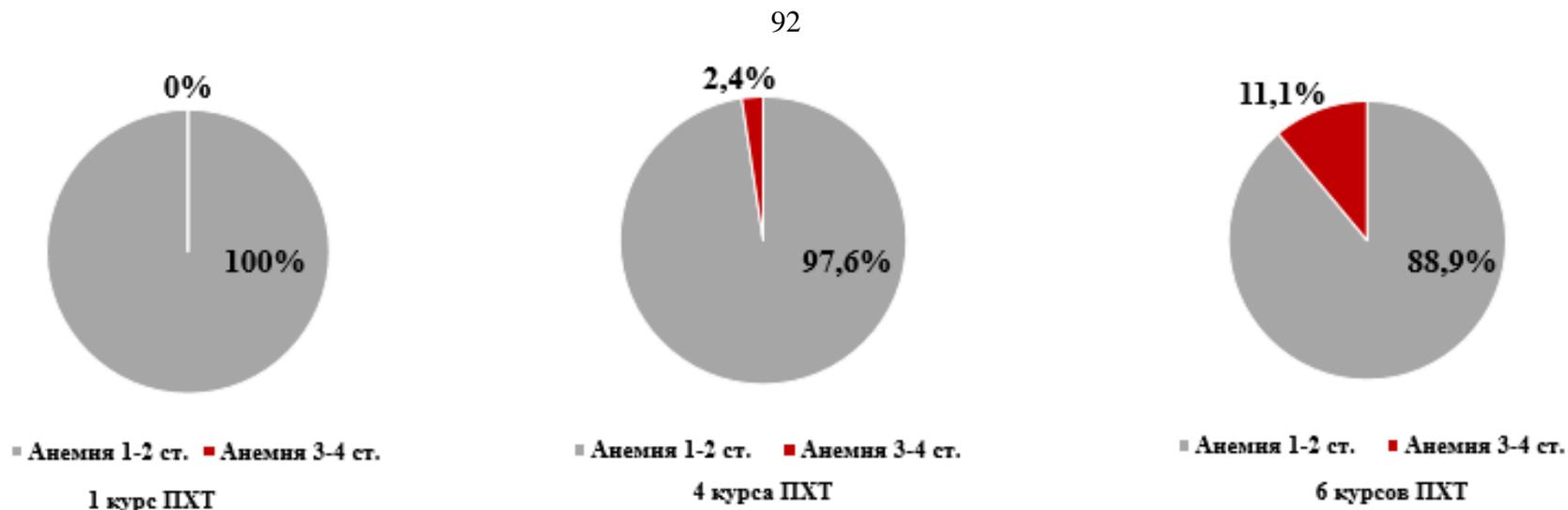


Рисунок 11 – Анемия у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42)

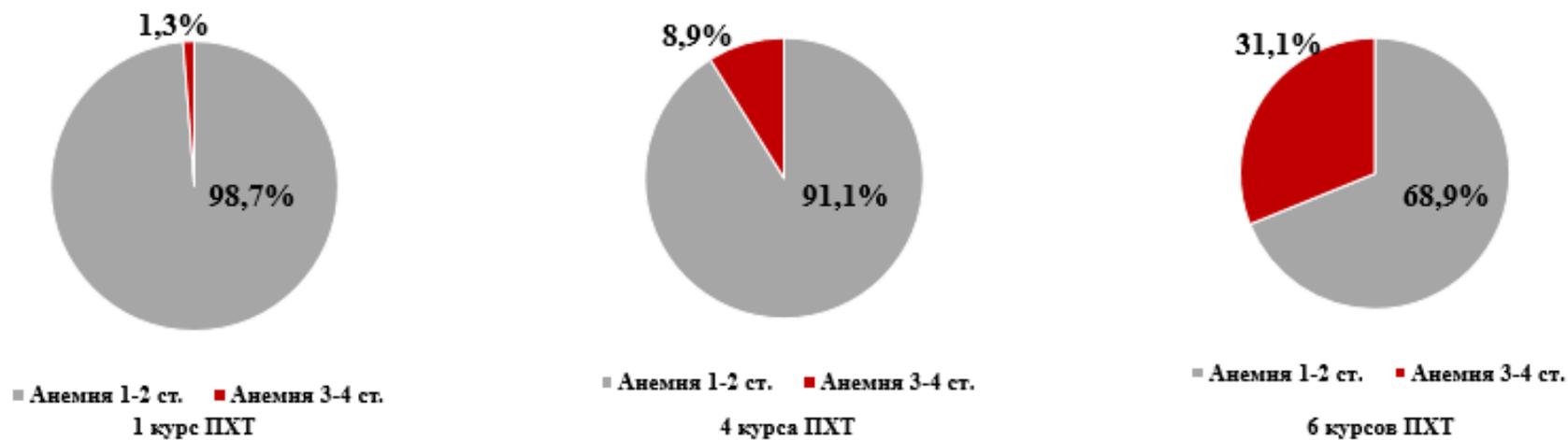


Рисунок 12 – Анемия у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по схеме BEACOPP (n = 80)



Рисунок 13 – Лейкопения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42)

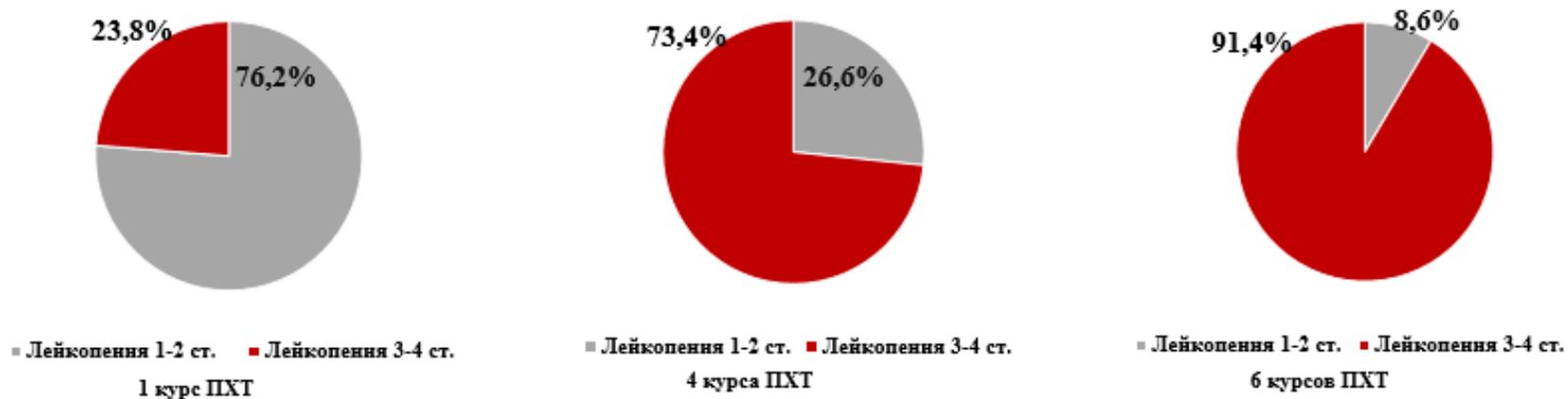


Рисунок 14 – Лейкопения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколам BEACOPP (n = 80)



Рисунок 15 – Нейтропения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42)



Рисунок 16 – Нейтропения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по схеме BEACOPP (n = 80)



Рисунок 17 – Тромбоцитопения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42)



Рисунок 18 – Тромбоцитопения у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ по программам BEACOPP (n = 80)

Для определения степени выраженности гематологической токсичности вследствие проводимой программной ПХТ всем обследованным пациентам с ЛХ был выполнен общий клинический анализ периферической крови на этапах после 1, 4 и 6 курсов ПХТ. Медианные значения с определением 25; 75 перцентилей показателей представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Показатели общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по схемам ABVD и BEACOPP

Показатель	Группа пациентов с ЛХ после проведения ABVD (n = 42)			Группа пациентов с ЛХ после проведения BEACOPP (n = 80)			Степень достоверности (p < 0,050)
	1	2	3	4	5	6	
	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 ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ = 0,001
Лейкоциты (× 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 ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
Нейтрофилы (× 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 ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001
Тромбоциты (× 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 ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₆ = 0,072

Так, согласно критерию Манна – Уитни, в группе пациентов с ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по программам BEACOPP были зарегистрированы достоверно более низкие показатели уровня гемоглобина (p ≤ 0,001), лейкоцитов (p < 0,001) и нейтрофилов (p < 0,001) в сравнении с группой больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по программам

ABVD. При этом уровень тромбоцитов в группе пациентов после проведения программ BEACOPP был достоверно ниже чем у пациентов после лечения по схеме ABVD только после 1 и 4 курсов ($p < 0,001$). Уровень тромбоцитов после проведения 6 курсов BEACOPP был также ниже в сравнении с пациентами после 6 курсов ABVD, однако не достиг статистически значимой разницы ($p = 0,072$).

3.3 Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии как проявление кардиологической токсичности

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [38], всем пациентам с ЛХ до ПХТ и после программной специфической терапии было проведено ЭХО-КГ исследование с определением фракции выброса (%) левого желудочка (ФВЛЖ) в качестве определения сократительной способности миокарда. В зависимости от проведенной программы ПХТ все пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов по программе ABVD ($n = 42$) и группа пациентов с ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов по программам BEACOPP ($n = 80$). Медианные значения ФВЛЖ (%) с определением 25; 75 перцентилей (Таблица 24) в указанных группах пациентов с ЛХ до и после ПХТ не имели значительных отличий, в связи с чем были рассчитаны в общей группе больных ($n = 122$) и составили 69 % (66; 72) и 66,1 % (64; 72) соответственно.

Таблица 24 – Медианные значения ФВЛЖ (%) в группах пациентов с ЛХ до и после проведения программ ПХТ ABVD и BEACOPP

Группа пациентов с ЛХ	До проведения ПХТ	После проведения ПХТ
Группа пациентов с ЛХ (ABVD), $n = 42$	69 (66;70)	66 (64;69)
Группа пациентов с ЛХ (BEACOPP), $n = 80$	69 (65;72)	66,3 (64;70)
Примечание: медианные значения ФВЛЖ (%) с определением 25; 75 перцентилей у больных ЛХ.		

Согласно определенному критерию Манна – Уитни, в группах пациентов с ЛХ на этапах до и после проведения программной ПХТ было выявлено, что медианные значения ФВЛЖ (%) в указанных группах больных находились в пределах нормальных значений, однако, снижение показателя ФВЛЖ (%) в группе больных ЛХ после проведения ПХТ было статистически достоверным в сравнении с его значением в группе обследованных с ЛХ до проведения ПХТ (Рисунок 19).

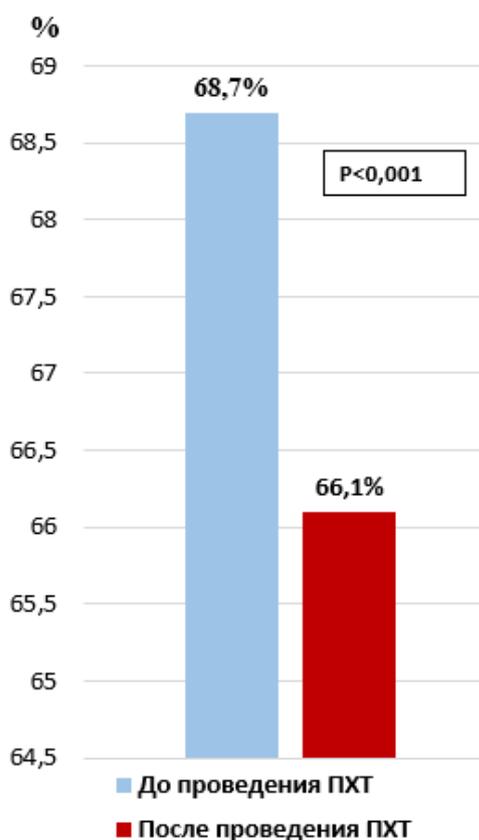


Рисунок 19 – Значение ФВЛЖ (%) у больных ЛХ до и после проведения программной ПХТ

Для определения взаимосвязи суммарных доз цитостатических препаратов и снижения показателя ФВЛЖ (%) у больных ЛХ после проведения ПХТ были определены корреляционные связи Спирмена. Достоверная положительная связь была обнаружена у пациентов с ЛХ после применения этопозида, являющегося ингибитором топоизомеразы II: после 1 курса ПХТ ($r = 0,25$ и $p = 0,022$),

после 4 курсов ПХТ ($r = 0,23$ и $p = 0,034$) и после 6 курсов ПХТ ($r = 0,31$ и $p = 0,021$) и циклофосфида: после 1 курса ПХТ ($r = 0,25$ и $p = 0,023$), после 4 курсов ПХТ ($r = 0,23$ и $p = 0,032$) и после 6 курсов ПХТ ($r = 0,32$ и $p = 0,022$). С другими противоопухолевыми препаратами, применяющимися в программах I линии терапии – доксорубицином, дакарбазином, блеомицином и циклофосфамидом – статистически значимых взаимосвязей обнаружено не было.

Среди всех обследованных пациентов с ЛХ у 5 (4 %) человек после проведения программной ПХТ была диагностирована токсическая кардиомиопатия, проявляющаяся одышкой, снижением толерантности к физическим нагрузкам, отеком стоп и голеней и уменьшением ФВ до 46–49 %. При этом медианные значения ФВЛЖ (%) у пациентов с ЛХ с кардиоваскулярными осложнениями ПХТ составили: до ПХТ – 63 %, после ПХТ – 47 % ($p = 0,027$). Всем больным с диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы была проведена программная ПХТ по программам BEACOPP. Важно отметить, что все пациенты были молодого и трудоспособного возраста – медиана с определением 25; 75 перцентилей составила 37 (36; 41) лет, и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии до проведения программной ПХТ у пациентов данной группы выявлено не было.

РЕЗЮМЕ

Настоящий этап исследования определил клинико-гематологические закономерности формирования гепатотоксичности, гематологической токсичности и кардиологических осложнений, связанных со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка.

В нашем исследовании мы выявили высокий процент печеночной и гематологической токсичности среди больных ЛХ, определили взаимосвязь развития токсических осложнений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем с применением цитостатических препаратов, входящих в программную ПХТ у больных ЛХ.

Существующие в настоящее время рекомендации по терапевтическому мониторингу и сопроводительной терапии позволяют снизить органную

токсичность программной ПХТ у больных ЛХ, вместе с тем, не всегда получается предотвратить развитие осложнений. Дальнейшее изучение механизмов возникновения токсических эффектов противоопухолевых препаратов и их метаболитов позволит усовершенствовать алгоритмы диагностического обследования и разработать новые эффективные стандарты сопроводительной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов с ЛХ.

3.4 Исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гепатотоксических осложнений

Этап биотрансформации противоопухолевых препаратов, состоящий из двух последовательных фаз изменения структуры лекарственных средств, протекает в печени с помощью, главным образом, ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз, а этап транспорта и выведения метаболитов осуществляется при участии Р-гликопротеина [119; 224]. В связи с этим, следующим этапом нашего исследования было изучение ВНП генов семейства цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1*, кодирующих эти ферменты.

Нами были исследованы 15 ВНП генов цитохромов P450: *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910), *CYP2C19**2 (rs4244285), *CYP2C19**3 (rs4986893), *CYP2C19**4 (rs28399504), *CYP2D6**10 (rs1065852), *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4 (rs3892097), *CYP3A4**17 (rs4987161), *CYP3A4**18 (rs28371759), *CYP3A4**1.002 (rs2740574), *CYP3A5**3 (rs776746), *CYP1A1**2B (rs1048943), *CYP1A1**2A (rs4646421), *CYP2B6**4 (rs2279343), 2 ВНП гена *GSTP1*: rs1695, rs1138272, и 3 ВНП гена *ABCB1*: rs1128503, rs2032582, rs1045642, осуществляющих основные этапы биотрансформации и выведения противоопухолевых препаратов и их метаболитов у больных ЛХ [54; 68]. Частоты встречаемости определяемых генотипов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ представлена в Таблицах 25 и 26.

Таблица 25 – Частота встречаемости генотипов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ

Аллели генов	Генотипы		
	гомозигота по вариантному аллелю, n (%)	гетерозигота, n (%)	гомозигота по референсному аллелю, n (%)
<i>CYP2C9*2</i> (3608C > T, rs1799853)	1 (0,8)	25 (20,5)	96 (78,7)
<i>CYP2C9*3</i> (42614A > C rs1057910)	1 (0,8)	17 (13,9)	104 (85,3)
<i>CYP2C19*2</i> (19154G > A, rs4244285)	2 (1,6)	21 (17,2)	99 (81,2)
<i>CYP2C19*3</i> (17948G > A, rs4986893)	0 (0)	1 (0,8)	121 (99,2)
<i>CYP2C19*4</i> (1A > G, rs28399504)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP2D6*10</i> (100C > T, rs1065852)	0 (0)	32 (26,2)	90 (73,8)
<i>CYP2D6*3</i> (2550delA, rs4986774)	0 (0)	24 (19,7)	98 (80,3)
<i>CYP2D6*4</i> (1847G > A, rs3892097)	0 (0)	3 (2,4)	119 (97,6)
<i>CYP3A4*17</i> (15624T > C,rs4987161)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP3A4*18</i> (20079T > C, rs28371759)	0 (0)	0 (0)	122 (100)
<i>CYP3A4*1.002</i> (-392G > A, rs2740574)	113 (92,6)	9 (7,4)	0 (0)
<i>CYP3A5*3</i> (6981A > G, rs776746)	110 (90,2)	12 (9,8)	0 (0)
<i>CYP1A1*2B</i> (2455 A > G, rs1048943)	0 (0)	9 (7,4)	113 (92,6)
<i>CYP1A1*2A</i> (6235 T > C, rs4646421)	2 (1,6)	28 (23)	92 (75,4)
<i>CYP2B6*4</i> (18053A > G, rs2279343)	8 (6,6)	114 (93,4)	0 (0)
<i>GSTP1</i> (313A > G, rs1695)	10 (8,2)	60 (49,2)	52 (42,6)
<i>GSTP1</i> (341C > T, rs1138272)	0 (0)	26 (21,3)	96 (78,7)
<i>ABCB1</i> (1236C > T, rs1128503)	28 (23)	64 (52,4)	30 (24,6)
<i>ABCB1</i> (2677G > T/A, rs2032582)	28 (23)	63 (51,6)	31 (25,4)
<i>ABCB1</i> (3435C > T, rs1045642)	43 (35,2)	59 (48,4)	20 (16,4)

Анализ соответствия полученных частот встречаемости генотипов равновесию Харди-Вайнберга выявил значимое отклонение только для *CYP2B6*4*.

Сопоставление частот встречаемости аллельных вариантов в изучаемой группе с данными по европейским популяциям показало близкое соответствие, кроме аллеля *CYP2B6*4* (Таблица 26)

Таблица 26 – Частота встречаемости аллелей ВНП генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ в сравнении с европейской популяцией

Аллели	Больные ЛХ		Европейская популяция		Chi-квадрат	Достоверность ($p < 0,050$)
	вариантный аллель (q), %	референсный аллель (p), %	вариантный аллель (q), %	референсный аллель (p), %		
<i>CYP2C9*2</i> (3608C > T, rs1799853)	11	89	12,4	87,6	0,34	0,560
<i>CYP2C9*3</i> (42614A > C, rs1057910)	7,8	92,2	7,3	92,7	0,08	0,760
<i>CYP2C19*2</i> (19154G > A, rs4244285)	10,2	89,8	14,5	85,5	3,03	0,080
<i>CYP2C19*3</i> (17948G > A, rs4986893)	0,4	99,6	0	100	0,59	0,200
<i>CYP2C19*4</i> (1A > G, rs28399504)	0	100	0,1	99,9	0,59	1,000
<i>CYP2D6*10</i> (100C > T, rs1065852)	13,1	86,9	20,2	79,8	6,42	0,010
<i>CYP2D6*3</i> (2550delA, rs4986774)	9,8	90,2	1,59	98,41	99,66	< 0,001
<i>CYP2D6*4</i> (1847G > A, rs3892097)	1,2	98,8	18,6	81,4	45,91	< 0,001
<i>CYP3A4*17</i> (15624T > C, rs4987161)	0	100	0	100	—	—
<i>CYP3A4*18</i> (20079T > C, rs28371759)	0	100	0	100	—	—
<i>CYP3A4*1A</i> (-392G > A, rs2740574)	96,3	3,7	97,2	2,8	0,56	0,450
<i>CYP3A5*3</i> (6981A > G, rs776746)	95,1	4,9	94,3	5,7	0,21	0,650
<i>CYP1A1*2B</i> (2455 A > G, rs1048943)	3,7	96,3	3,5	96,5	0,03	0,870
<i>CYP1A1*2A</i> (6235 T > C, rs4646421)	13,1	86,9	10,4	89,6	1,44	0,230
<i>CYP2B6*4</i> (18053A > G, rs2279343)	53,3	46,7	23,1	76,9	121,81	< 0,001
<i>GSTP1</i> (313A > G, rs1695)	32,8	67,2	33,1	66,9	0,01	0,930
<i>GSTP1</i> (341C > T, rs1138272)	10,7	89,3	7,1	92,9	3,55	0,060
<i>ABCB1</i> (1236C > T, rs1128503)	49,2	50,8	58,4	41,6	6,87	0,009
<i>ABCB1</i> (2677G > T/A, rs2032582)	48,8	51,2	58	41	7,23	0,007
<i>ABCB1</i> (3435C > T, rs1045642)	59,4	40,6	48	52	9,88	0,002

Примечание: частота встречаемости аллелей генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в Европейской популяции приведены по данным источника <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.

Для определения взаимосвязи ВНП генов цитохрома P450, *GSTP1* и *ABCB1* с уровнем показателей трансаминаз, маркеров холестаза и цитолиза после

проведения программной ПХТ у больных ЛХ был проведен односторонний дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса.

Учитывая, что статистически значимых взаимосвязей между исследованными ВВП генов цитохрома P450 и *GSTP1* и биохимическими показателями гепатотоксичности обнаружено не было, был проведен MDR-анализ (Multifactor dimensionality reduction) для определения взаимодействия генов и его вклада в развитие токсических осложнений.

По результатам проведенного анализа было обнаружено, что основной вклад в развитие гепатотоксичности вносит rs1045642 3435C > T гена *ABCB1* – 1,39 %, при этом его антагонистическое взаимодействие отмечено с rs1065852 гена *CYP2D6*, которое, в свою очередь было усилено влиянием rs2032582 2677G > T/A гена *ABCB1* и rs4244285 19154G > A гена *CYP2C19* (Рисунок 20 и 21)

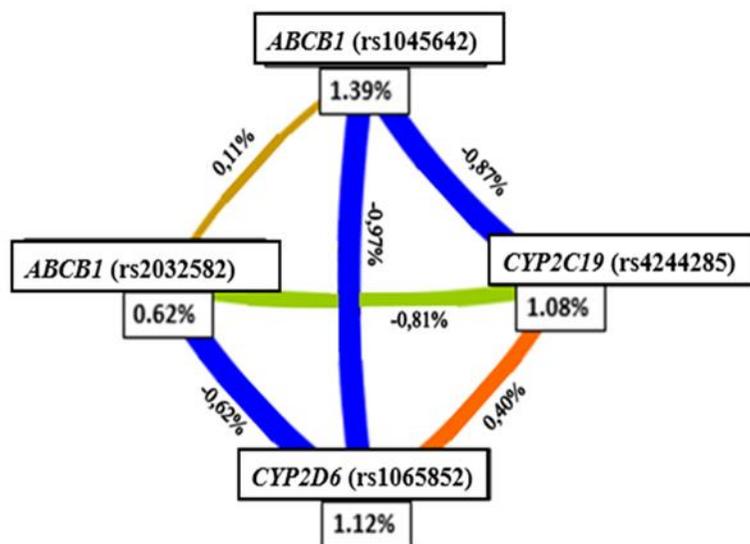
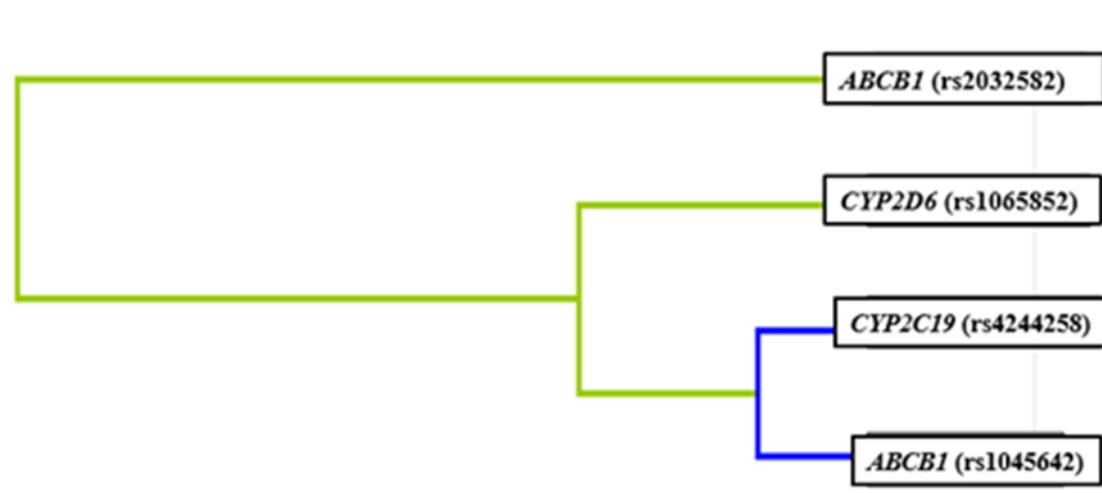


Рисунок 20 – Граф взаимодействия ВВП генов цитохромов P450 и *ABCB1* и их вклад в развитие гепатотоксичности

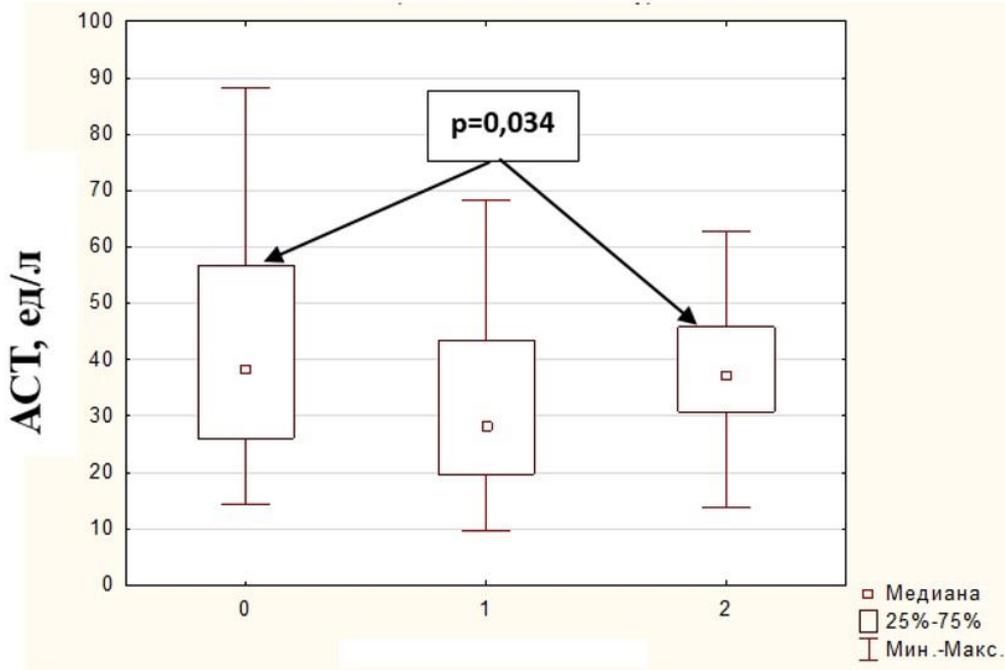


Примечание: Красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие).

Рисунок 21 – Дендрограмма взаимодействия ВВП генов цитохромов P450 и *ABCB1* и их вклад в развитие гепатотоксичности

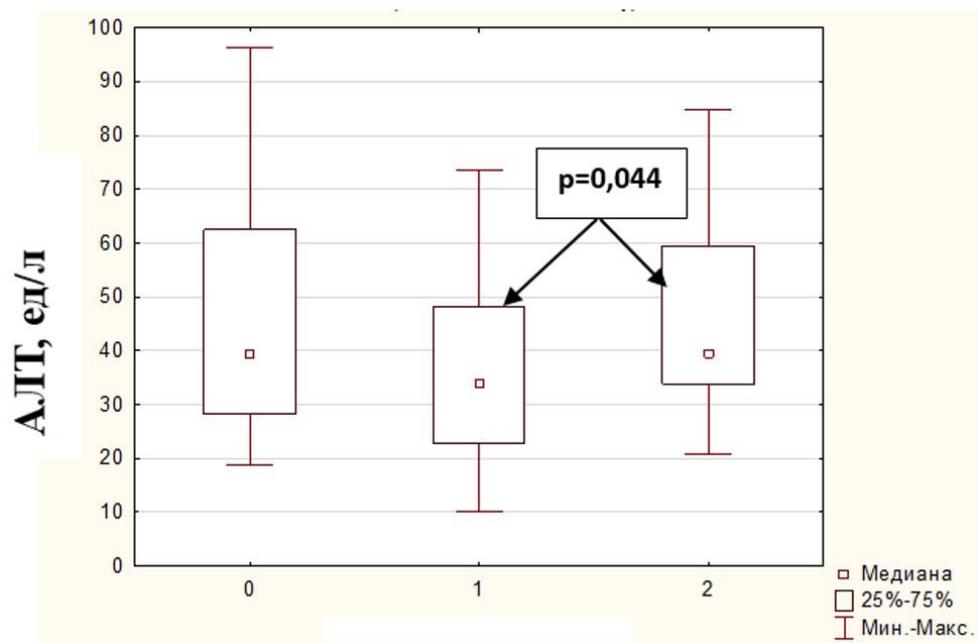
Известно, что продукты указанных генов участвуют в биотрансформации доксорубина и циклофосфида в печени, проявляющих свои цитотоксические свойства, главным образом, после образования активных метаболитов, которые, как и метаболиты других противоопухолевых препаратов, также выводятся из организма при участии Р-гликопротеина – продукта гена *ABCB1* [154; 248]. Антагонистическое влияние генов может приводить к снижению интенсивности как метаболизма противоопухолевых агентов, так и процессов экскреции их активных форм, что обуславливает увеличение времени циркуляции токсических веществ и развитие осложнений терапии [119; 164].

В подтверждение этого предположения, согласно одностороннему дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса, нами было обнаружено, что уровень АСТ и АЛТ у пациентов с ЛХ с ВВП rs1045642 3435C > T гена *ABCB1* был достоверно выше у больных, имеющих гомозиготу 3435ТТ (Рисунок 22 и 23). У больных ЛХ, носителей гетерозиготного генотипа rs2032582 2677GT гена *ABCB1*, отмечен более высокий уровень АЛТ, чем у пациентов-носителей гомозиготного генотипа 2677GG ($p = 0,03$). Достоверных различий в концентрации АЛТ для группы с гомозиготой 2677ТТ выявлено не было ($p = 0,28$) (Рисунок 24). Уровни АСТ не имели значимых различий между группами больных с различными генотипами rs2032582 2677G > T/A гена *ABCB1*.



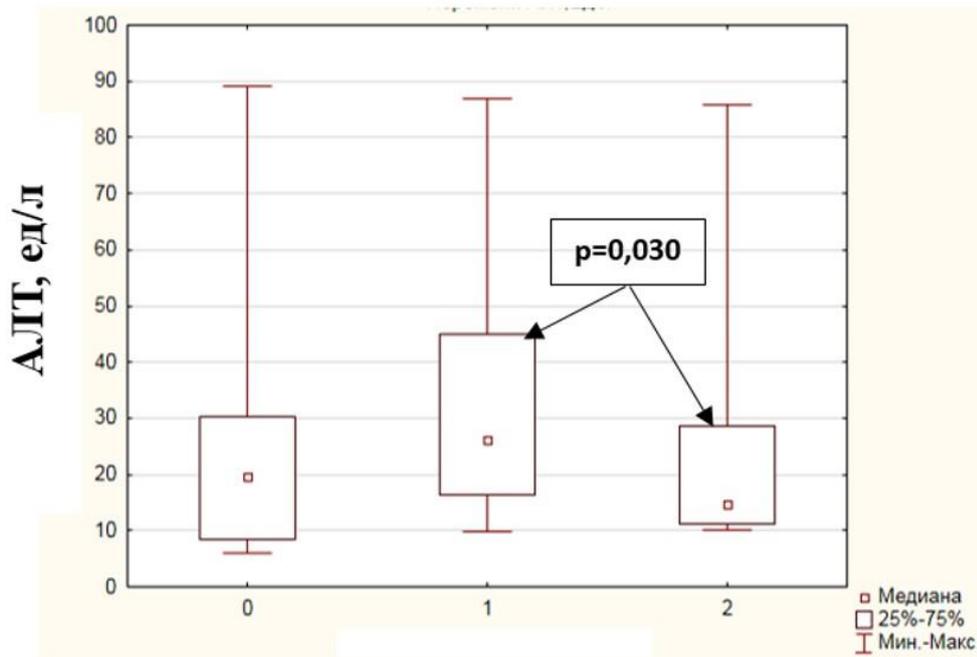
Примечание: 0 – гомозигота 3435ТТ, 1 – гетерозигота 3435ТС, 2 – гомозигота 3435СС.

Рисунок 22 – Уровень АСТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами *ABCB1* по ВВП rs1045642 3435С > Т



Примечание; 0 – гомозигота 3435ТТ, 1 – гетерозигота 3435ТС, 2 – гомозигота 3435СС

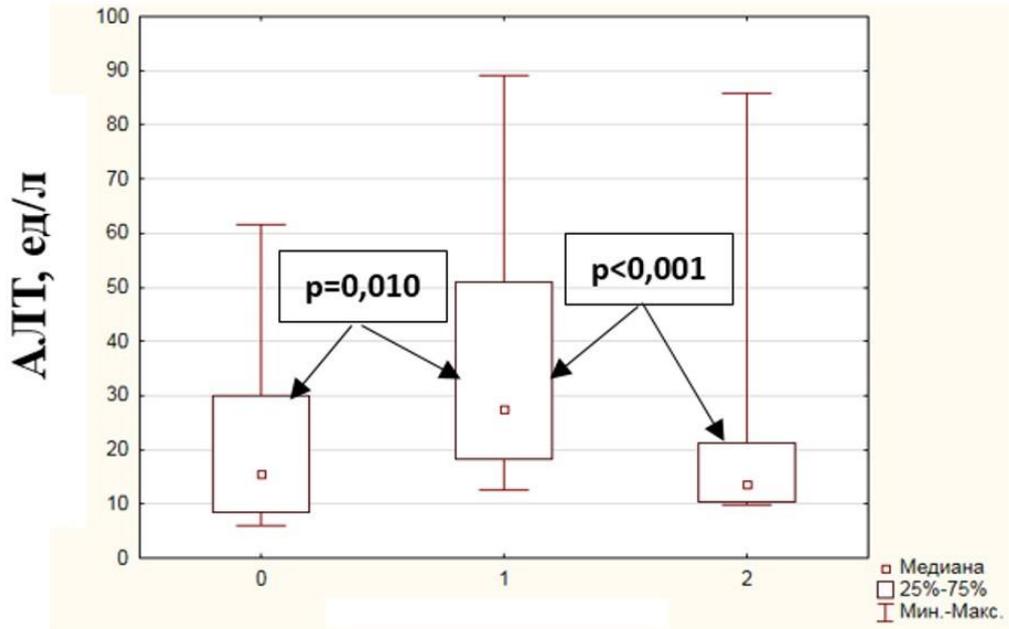
Рисунок 23 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами *ABCB1* по ВВП rs1045642 3435С > Т



Примечание: 0 – гомозигота 2677ТТ; 1 – гетерозигота 2677ТG; 2 – гомозигота 2677GГ.

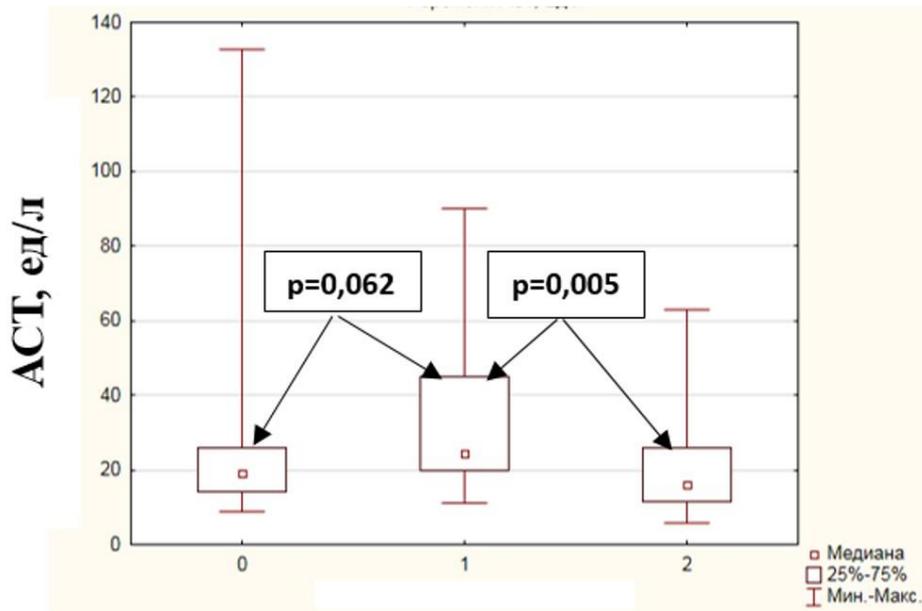
Рисунок 24 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами *ABCB1* по ВНП rs2032582 2677G > T/A

В то же время пациенты-носители генотипа rs1128503 1236СТ гена *ABCB1* имели достоверно более высокие уровни АЛТ и АСТ после перенесенной химиотерапии по сравнению с обследуемыми, имеющими генотипы *ABCB1* 1236СС ($p < 0,001$ и $p = 0,005$) и 1236ТТ ($p = 0,010$) (Рисунок 25). При этом различия уровней АСТ у больных с гетерозиготой 1236СТ гена *ABCB1* и гомозиготой 1236ТТ гена *ABCB1* также были выше, но не достигли достоверных значений ($p = 0,062$) (Рисунок 26).



Примечание; 0 – гомозигота 1236ТТ; 1 – гетерозигота 1236ТС; 2 – гомозигота 1236СС.

Рисунок 25 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами *ABCB1* по ВП rs1128503 1236С > Т



Примечание: 0 – гомозигота 1236ТТ; 1 – гетерозигота 1236ТС; 2 – гомозигота 1236СС.

Рисунок 26 – Уровень АСТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами *ABCB1* по ВП rs1128503 1236С > Т

АЛТ и АСТ являются цитозольными ферментами многих тканей организма, включающих печень, сердечные и скелетные мышцы, почки и другие. Однако, преобладающее количество АЛТ определяется в печени, а АСТ – в сердечной и скелетной мускулатуре, в сравнении с другими локализациями [102; 234]. Вероятно, с этим связано выявленное нами статистически значимое увеличение уровня АЛТ, в отличие от АСТ, у больных ЛХ с лекарственным поражением печени, индуцированным противоопухолевой терапией.

Также цитотоксические реакции, опосредованные действием проводимой ПХТ, могут включать в себя как повреждение гепатоцитов, так и клеток эпителия желчных протоков, характеризующееся увеличением маркеров холестаза (ЩФ) [10; 11]. В группе пациентов с гомозиготным генотипом rs2032582 2677ТТ гена *ABCB1* медиана концентрации щелочной фосфатазы была выше, чем у больных с гомозиготным генотипом 2677GG: 104 (96;120) ед/л и 88 (69; 108) ед/л соответственно ($p = 0,038$), что может также говорить о снижении активности транспортера у больных с генотипом 2677ТТ, и соответствующем снижении транспортных и экскреторных свойств его субстратов, что и повышает риск возникновения гепатотоксических эффектов у больных ЛХ (Таблица 27).

Таблица 27 – Концентрации биохимических показателей печени у больных ЛХ в зависимости от носительства генотипов rs2032582 2677G > T/A *ABCB1*

Биохимические показатели	Генотипы			Степень достоверности, $p < 0,050$
	группа 0 (Гомозигота 2677ТТ), n = 28	группа 1 (Гетерозигота 2677GT), n = 64	группа 2 (Гомозигота 2677GG), n = 30	
Билирубин общий, мкМ/л	8,9 (7,6; 11,0)	9,5 (7,2; 12,5)	11,5 (7,6; 13,7)	$p_{0-1} = 0,612$ $p_{0-2} = 0,381$ $p_{1-2} = 0,706$
Билирубин прямой, мкМ/л	2,2 (1,9; 3,0)	2,3 (1,4; 4,5)	2,1 (1,8; 3,2)	$p_{0-1} = 0,641$ $p_{0-2} = 0,730$ $p_{1-2} = 0,355$

Продолжение Таблицы 27

Биохимические показатели	Генотипы			Степень достоверности, $p < 0,050$
	группа 0 (Гомозигота 2677TT), n = 28	группа 1 (Гетерозигота 2677GT), n = 64	группа 2 (Гомозигота 2677GG), n = 30	
ЛДГ, МЕ/л	354 (251; 486)	376 (246; 553)	362 (259; 424,5)	$p_{0-1} = 0,736$ $p_{0-2} = 0,449$ $p_{1-2} = 0,243$
Щелочная фосфатаза, Е/л	104 (96; 120)	73,5 (65,5; 113,3)	88 (69; 108)	$p_{0-1} = 0,147$ $p_{0-2} = 0,038$ $p_{1-2} = 0,631$
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Также у пациентов с носительством гомозиготы rs1128503 1236TT гена *ABCB1* концентрация щелочной фосфатазы была выше, чем у больных ЛХ с гомозиготой rs1128503 1236CC гена *ABCB1* ($p = 0,033$), что может быть связано с изменением транспортной активности Р-гликопротеина и увеличением гепатотоксического воздействия противоопухолевых препаратов (Таблица 28).

Таблица 28 – Концентрации биохимических показателей печени у больных ЛХ в зависимости от носительства генотипов rs1128503 1236C > T *ABCB1*

Биохимические показатели	Генотипы			Степень достоверности, $p < 0,050$
	группа 0 (Гомозигота 1236TT), n = 28	группа 1 (Гетерозигота 1236CT), n = 64	группа 2 (Гомозигота 1236CC), n = 30	
Билирубин общий, мкМ/л	8,9 (7; 11)	9,3 (7,2; 12,5)	12,5 (8,6; 14,4)	$p_{0-1} = 0,523$ $p_{0-2} = 0,117$ $p_{1-2} = 0,391$
Билирубин прямой, мкМ/л	2,2 (1,6; 3,0)	2,2 (1,4; 3,8)	2,7 (1,9; 3,6)	$p_{0-1} = 0,610$ $p_{0-2} = 0,843$ $p_{1-2} = 0,714$
ЛДГ, МЕ/л	308 (214; 464)	380 (280; 586)	333 (253,4; 423)	$p_{0-1} = 0,218$ $p_{0-2} = 0,78$ $p_{1-2} = 0,120$

Продолжение Таблицы 28

Биохимические показатели	Генотипы			Степень достоверности, $p < 0,050$
	группа 0 (Гомозигота 1236ТТ), n = 28	группа 1 (Гетерозигота 1236СТ), n = 64	группа 2 (Гомозигота 1236СС), n = 30	
Щелочная фосфатаза, Е/л	104 (87;152)	83 (68; 112)	80 (63; 105)	$p_{0-1} = 0,186$ $p_{0-2} = 0,033$ $p_{1-2} = 0,355$
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Таким образом, полученные результаты указывают на снижение активности Р-гликопротеина вследствие наличия ВНП rs1045642 3435C > T, rs2032582 2677G > T/A и rs1128503 1236C > T гена *ABCB1* увеличение гепатотоксического эффекта противоопухолевых препаратов как посредством цитолиза, так и холестаза.

По результатам проведенного MDR-анализа нами было обнаружено, что на протяжении проведения ПХТ степень влияния и взаимодействие между генами в развитии гепатотоксичности подвергались изменению. Так, после проведения 1 курса ПХТ были выявлены синергические связи между rs1045642 гена *ABCB1*, rs1695 гена *GSTP1* и аддитивные с rs1799853 гена *CYP2C9* (Рисунок 27). После 4 курсов наибольшее значение имели гены rs1045642 гена *ABCB1*, rs1695 гена *GSTP1* и rs2032582 гена *ABCB1*, при этом для двух последних отмечено антагонистическое взаимодействие (Рисунок 28). В то же время, между ВНП генов цитохромов Р450 выявлены разнонаправленные взаимодействия, характеризующиеся и синергией (rs1065852 и rs3892097 гена *CYP2D6*), и антагонизмом (rs776746 гена *CYP3A5* и rs1057910 гена *CYP2C9* (Рисунок 29). После 6 курсов ПХТ у больных ЛХ определяется синергическое взаимодействие, как между ВНП генов ферментов I фазы – rs1065852 гена *CYP2D6* и rs1065852 гена *CYP2B6*, так и II фазы и транспорта – rs1695 гена *GSTP1*, и rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* (Рисунок 30). Мы предполагаем, что указанные изменения могут быть связаны с нарастанием токсического повреждения печени в результате

увеличения и суммации курсовых доз противоопухолевых препаратов, длительности их воздействия и процессов компенсации возникших повреждений с активацией печеночной регенерации. На протяжении ПХТ наблюдаются изменения в составе и вкладе взаимодействующих между собой ВПП генов в формирование гепатотоксичности, что может отражать закономерности перехода этого процесса из острого в (суб-)хронический, приводящие к изменению экспрессии многих генов [68].

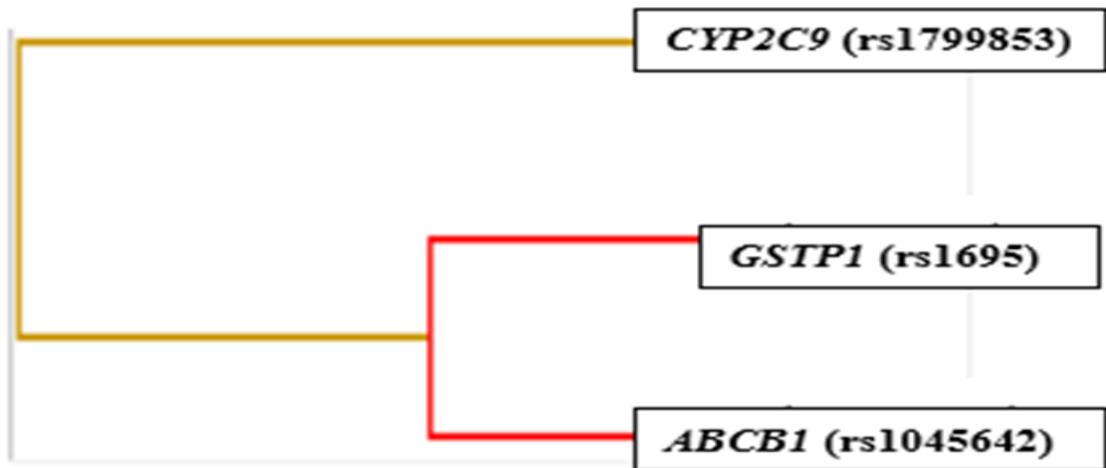


Рисунок 27 – Дендрограмма взаимодействия ВПП генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитии гепатотоксичности после 1 курса ПХТ

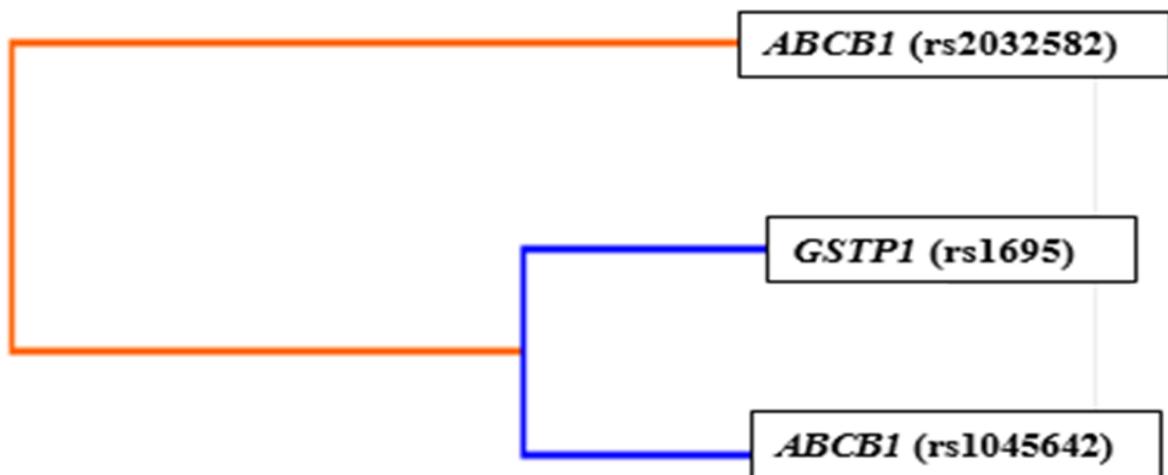


Рисунок 28 – Дендрограмма взаимодействия ВПП генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитии гепатотоксичности после 4 курсов ПХТ

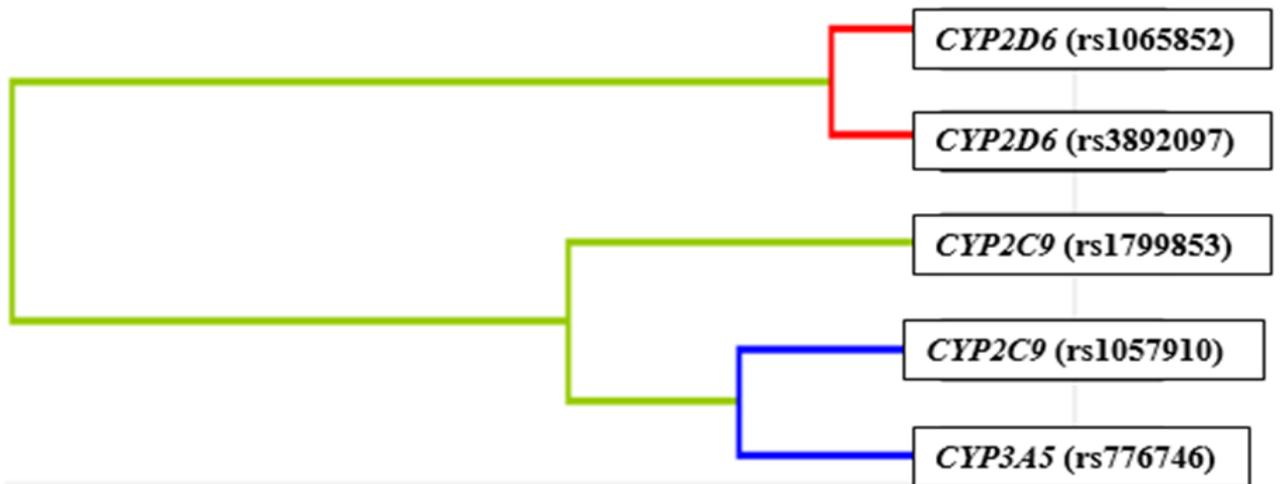


Рисунок 29 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов Р450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитии гепатотоксичности после 4 курсов ПХТ

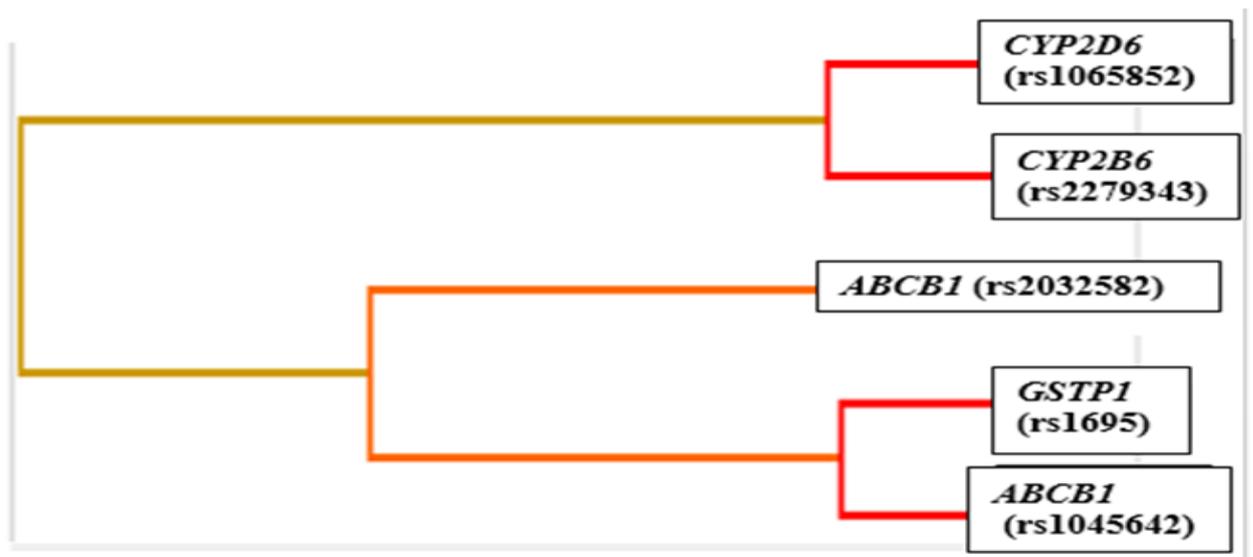


Рисунок 30 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов Р450, *GSTP1* и *ABCB1* в развитии гепатотоксичности после 6 курсов ПХТ

3.5 Исследование ассоциаций вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохрома P450 со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка у больных лимфомой Ходжкина

Для определения ассоциаций ВНП генов цитохромов P450, участвующих в метаболизме противоопухолевых препаратов, со снижением сократительной способности миокарда у больных ЛХ после программной ПХТ, были рассчитаны отношения шансов (ДИ 95 %).

Нами были выявлены значимые связи для ВНП генов цитохромов P450: 100С > Т *CYP2D6*10*, 2550delA *CYP2D6*3* и 3608С > Т *CYP2C9*2* (Таблица 29).

Таблица 29 – Отношения шансов (ДИ 95 %) развития кардиотоксических осложнений у больных ЛХ после программной ПХТ у носителей ВНП генов цитохромов P450

Аллель	ОШ	ДИ 95 %	P < 0,05
<i>CYP2D6*10</i>	12,714	1,364–118,492	0,006
<i>CYP2D6*3</i>	6,857	1,078–43,631	0,021
<i>CYP 2C9*2</i>	6,409	1,009–40,698	0,027
Примечание: p – уровень статистической значимости ассоциаций.			

Так, у пациентов с ЛХ, имеющих аллель 100Т в генотипе по аллельному варианту *CYP2D6*10* и аллель 3608Т в генотипе по аллельному варианту *CYP2C9*2*, а также делецию 2550А в генотипе по аллельному варианту *CYP2D6*3*, риск развития кардиотоксических эффектов был достоверно выше, чем у больных с гомозиготными генотипами 100СС *CYP2D6*10* ($\chi^2 = 7,7$, $p = 0,006$), 3608СС *CYP2C9*2* ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,027$) и 2550АА *CYP2D6*3* ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,021$), что, вероятно, связано с нарушением метаболизма алкилирующих препаратов и увеличением ингибирования топоизомеразы II с последующим повреждением кардиомиоцитов.

Вместе с тем, в соответствии с результатами проведенного MDR-анализа нами было обнаружено, что ВНП rs1057910 гена *CYP2C9* находится в

антагонистическом взаимодействии с ВНП rs1128503 гена *ABCB1* в отношении развития кардиотоксичности и с ними аддитивно взаимодействует ВНП rs1065852 гена *CYP2D6* (Рисунок 31). Результатом такого взаимодействия может быть увеличение времени удержания во внутренней среде активных метаболитов противоопухолевых препаратов, главным образом, доксорубина и алкилирующих агентов. Это может усугубить уже развившееся токсическое повреждение кардиомиоцитов и степень функциональных нарушений сердца, приводя к увеличению риска инвалидизации больных ЛХ и снижению их качества жизни.



Рисунок 31 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450, *ABCB1* у больных ЛХ при развитии токсических осложнений сердечно-сосудистой системы

РЕЗЮМЕ

В нашей работе мы выявили повышение риска развития побочных эффектов у пациентов с ЛХ, имеющих определенные однонуклеотидные замены в генотипах ферментов семейства цитохромов P450.

Обнаружено, что наличие у пациентов гетерозиготных генотипов rs1128503 и rs2032582 гена *ABCB1* связано с увеличением уровня биохимических показателей АЛТ, АСТ и ЩФ, указывающих на гепатотоксичность. Также наличие у больных ЛХ аллеля 100Т и 3608Т в генотипах по аллельному варианту *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2*, а также делеции 2550А в генотипе по аллельному

варианту *CYP2D6*3*, статистически значимо увеличивают риск снижения сократительной способности миокарда левого желудочка после проведения I линии ПХТ. Выявлено, что взаимодействие между генами цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* вносит вклад в развитие гепато- и кардиотоксических осложнений, при этом взаимодействие генов может как ослаблять, так и увеличивать эффекты друг друга в формировании этих видов токсичности. Характер их взаимодействия зависит от длительности проведения ПХТ, применяемых цитостатических средств и величины их кумулятивных доз.

Дальнейший поиск ассоциаций между причинами развития органотоксичности и проводимого специфического противоопухолевого лечения поможет выявить пациентов, имеющих высокий риск формирования нежелательных явлений уже в дебюте заболевания до проведения специфической терапии. Персонафицированный подход с учетом генетических особенностей метаболизма цитостатических агентов поможет не только сохранить высокую эффективность проводимой полихимиотерапии, но и минимизировать риски возникновения тяжелых последствий лечения, сохранить высокое качество жизни и избежать ранней инвалидизации больных ЛХ.

3.6 Исследование уровней экспрессии микроРНК у больных лимфомой Ходжкина и их связи с развитием гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии I линии

На современном этапе развития эпигенетических исследований накоплены данные о том, что микроРНК влияют на течение различных биологических процессов путем регулирования сигнальных путей и могут быть специфическими маркерами онкогенеза, воспаления и токсического поражения органов [3; 70; 225], поэтому следующей задачей данного этапа исследования была оценка экспрессии микроРНК в опухолевой ткани у пациентов с ЛХ и определение ее взаимосвязи с биохимическими показателями, отражающими функциональную активность печени, а также развитие токсических осложнений программной ПХТ.

Нами был определен уровень экспрессии 20 микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ и гистологических препаратах больных с реактивной лимфаденопатией (РЛ – группа сравнения): let-7c-5p, let-7f-5p, miРНК-9-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-23b-3p, miРНК-26b-5p, miРНК-34a-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-185-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-574-3p, miРНК-205-5p, miРНК-451, miРНК-18a-5p, miРНК-128-3p, участвующих в процессах созревания и дифференцировки клеток, активации апоптоза и формировании фиброза печени, а также регулирования экспрессии генов некоторых цитохромов Р450, участвующих в метаболизме противоопухолевых препаратов программной ПХТ у больных ЛХ [122; 157; 225].

В Таблице 30 представлены результаты сравнительного анализа уровней экспрессии микроРНК между образцами опухолевых биоптатов больных ЛХ и гистологическими препаратами больных с реактивной лимфаденопатией (РЛ).

Таблица 30 – Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК в образцах опухолевых биоптатов больных ЛХ и гистологических препаратах больных с реактивной лимфаденопатией (РЛ)

миРНК	ЛХ vs РЛ	Достоверность, $p < 0,050$
let-7c-5p	-1,44	0,066
let-7f-5p	-1,43	0,002
миРНК-9-5p	1,06	0,774
миРНК-20a-5p	-1,36	0,012
миРНК-23a-3p	1,53	0,090
миРНК-23b-3p	-1,22	0,226
миРНК-26b-5p	-1,54	< 0,001
миРНК-34a-5p	1,4	0,237
миРНК-96-5p	-2,89	< 0,001
миРНК-141-3p	-2,07	< 0,001
миРНК-148b-3p	-1,26	0,029

Продолжение Таблицы 30

миРНК	ЛХ vs РЛ	Достоверность, $p < 0,050$
миРНК-150-5p	-3,52	< 0,001
миРНК-183-5p	-1,82	0,006
миРНК-185-5p	1,09	0,307
миРНК-200b-3p	-1,84	< 0,001
миРНК-574-3p	-1,18	0,139
миРНК-205-5p	-1,51	0,109
миРНК-451	-2,41	0,024
миРНК-18a-5p	-1,19	0,079
миРНК-128-3p	-1,93	< 0,001

Нами было обнаружено, что, в сравнении с уровнем экспрессии микроРНК в препаратах реактивно измененных лимфатических узлов, в опухолевой ткани у больных ЛХ отмечалось статистически значимое снижение экспрессии некоторых миРНК: let-7f-5p, миРНК-20a-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-96-5p, миРНК-141-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p, миРНК-200b-3p, миРНК-451, миРНК-128-3p.

Корреляционный анализ Спирмена продемонстрировал наличие положительной ассоциации между концентрацией АСТ и уровнем экспрессии let-7c-5p ($r = 0,42$, $p = 0,042$). Отмечена прямая корреляция между повышением уровня ЩФ и увеличением экспрессии миРНК-23a-3p ($r = 0,41$, $p = 0,043$), миРНК-148b-3p ($r = 0,48$, $p = 0,021$), миРНК-205-5p ($r = 0,45$, $p = 0,021$). Концентрация общего билирубина имела положительную связь с миРНК-96-5p ($r = 0,47$, $p = 0,021$), миРНК-150-5p ($r = 0,43$, $p = 0,034$), миРНК-183-5p ($r = 0,45$, $p = 0,032$) и была выше у больных ЛХ с увеличенной экспрессией указанных микроРНК. Изменения концентрации ферментов АЛТ, ГГТП и ЛДГ в сыворотке крови не имели ассоциации ни с одной из исследуемых микроРНК (Таблица 31).

Повышение уровня маркеров холестаза может быть связано с биологическими эффектами указанных микроРНК. Так, подавление экспрессии

генов *CYP2C19* и *CYP3A4*, активация апоптоза и холестатического фиброза в печени, регулируемые миРНК-23а-3р, миРНК-205-5р, миРНК-150-5р и миРНК-183-5р, могут не только снижать функциональную активность ферментов цитохромов P450, изменяя метаболизм цитостатических препаратов и увеличивая токсическое воздействие на гепатоциты, но и напрямую оказывать повреждающее действие на печень, повышая риск развития фиброза и печеночной недостаточности [87; 216; 225; 226; 231].

Таблица 31 – Корреляции между уровнем экспрессии миРНК и биохимическими показателями у больных ЛХ

миРНК	ЩФ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	ГГТП, Ед/л	ЛДГ, Ед/л
let-7c-5p	r = 0,25 p = 0,231	r = 0,08 p = 0,690	r = 0,42 p = 0,042	r = -0,11 p = 0,592	r = 0,26 p = 0,212	r = -0,15 p = 0,513
let-7f-5p	r = 0,09 p = 0,671	r = 0,3 p = 0,151	r = 0,21 p = 0,324	r = 0,15 p = 0,486	r = 0,07 p = 0,718	r = -0,08 p = 0,711
миРНК-9-5p	r = -0,25 p = 0,242	r = -0,2 p = 0,343	r = 0,19 p = 0,366	r = -0,17 p = 0,422	r = 0,07 p = 0,734	r = 0,13 p = 0,551
миРНК-20а-5p	r = -0,08 p = 0,687	r = 0,09 p = 0,655	r = 0,33 p = 0,112	r = 0,05 p = 0,814	r = 0,17 p = 0,413	r = 0,21 p = 0,372
миРНК-23а-3р	r = 0,41 p = 0,043	r = 0,01 p = 0,930	r = 0,13 p = 0,532	r = 0,22 p = 0,304	r = 0,11 p = 0,613	r = 0,36 p = 0,115
миРНК-23b-3р	r = 0,40 p = 0,053	r = 0,39 p = 0,066	r = 0,13 p = 0,548	r = 0,35 p = 0,092	r = 0,29 p = 0,177	r = -0,04 p = 0,857
миРНК-26b-5p	r = 0,002 p = 0,991	r = 0,37 p = 0,082	r = 0,22 p = 0,314	r = -0,006 p = 0,977	r = 0,13 p = 0,529	r = -0,13 p = 0,562
миРНК-34а-5p	r = 0,12 p = 0,563	r = 0,13 p = 0,535	r = 0,21 p = 0,324	r = 0,09 p = 0,673	r = 0,12 p = 0,580	r = 0,17 p = 0,461
миРНК-96-5p	r = 0,40 p = 0,055	r = 0,1 p = 0,641	r = -0,006 p = 0,972	r = 0,47 p = 0,021	r = -0,03 p = 0,876	r = -0,01 p = 0,937
миРНК-141-3р	r = 0,33 p = 0,113	r = -0,03 p = 0,854	r = -0,16 p = 0,451	r = 0,21 p = 0,322	r = 0,01 p = 0,958	r = 0,09 p = 0,704

Продолжение Таблицы 31

миРНК	ЩФ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	ГГТП, Ед/л	ЛДГ, Ед/л
миРНК-148b-3p	r = 0,48 p = 0,021	r = 0,34 p = 0,104	r = 0,32 p = 0,120	r = 0,33 p = 0,113	r = 0,19 p = 0,374	r = 0,05 p = 0,821
миРНК-150-5p	r = 0,21 p = 0,315	r = 0,30 p = 0,156	r = 0,11 p = 0,582	r = 0,43 p = 0,034	r = 0,03 p = 0,321	r = 0,06 p = 0,791
миРНК-183-5p	r = 0,26 p = 0,226	r = 0,19 p = 0,384	r = 0,20 p = 0,347	r = 0,45 p = 0,032	r = 0,16 p = 0,458	r = -0,01 p = 0,932
миРНК-185-5p	r = 0,38 p = 0,073	r = 0,17 p = 0,412	r = 0,08 p = 0,688	r = 0,21 p = 0,333	r = 0,23 p = 0,284	r = 0,1 p = 0,647
миРНК-200b-3p	r = -0,04 p = 0,853	r = 0,22 p = 0,306	r = 0,27 p = 0,202	r = 0,22 p = 0,301	r = 0,19 p = 0,378	r = 0,12 p = 0,609
миРНК-574-3p	r = 0,40 p = 0,052	r = 0,1 p = 0,641	r = -0,03 p = 0,875	r = 0,27 p = 0,202	r = 0,007 p = 0,977	r = -0,13 p = 0,574
миРНК-205-5p	r = 0,45 p = 0,021	r = -0,04 p = 0,827	r = -0,1 p = 0,611	r = 0,12 p = 0,561	r = -0,06 p = 0,763	r = 0,14 p = 0,542
миРНК-451	r = -0,03 p = 0,884	r = 0,04 p = 0,85	r = 0,23 p = 0,27	r = 0,01 p = 0,94	r = 0,21 p = 0,31	r = -0,23 p = 0,31
миРНК-18a-5p	r = -0,1 p = 0,645	r = -0,02 p = 0,921	r = 0,35 p = 0,093	r = -0,06 p = 0,751	r = 0,17 p = 0,432	r = 0,01 p = 0,967
миРНК-128-3p	r = 0,28 p = 0,185	r = -0,08 p = 0,707	r = 0,24 p = 0,252	r = 0,14 p = 0,511	r = 0,23 p = 0,274	r = 0,3 p = 0,183

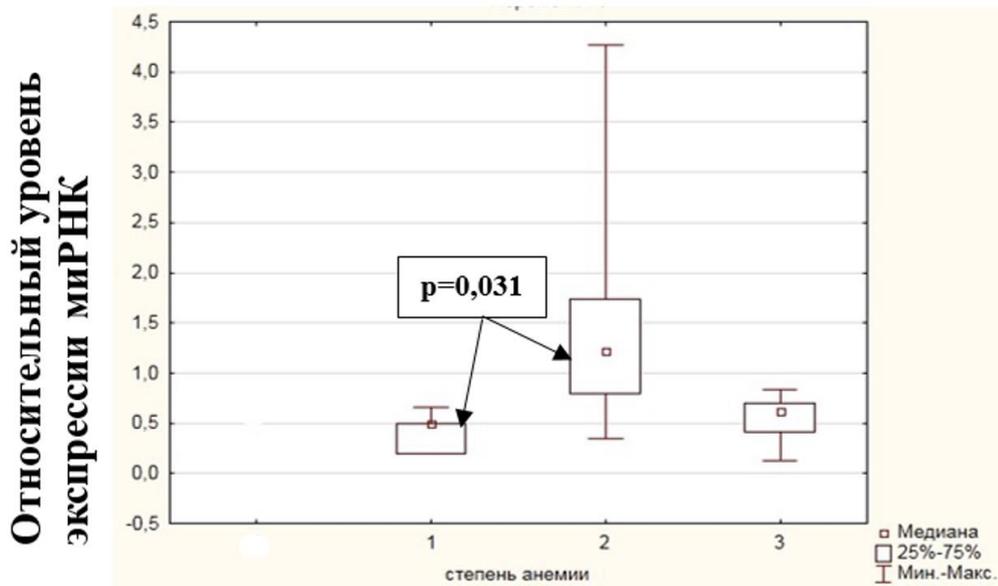
3.7 Исследование уровней экспрессии микроРНК у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гематологической токсичности у больных лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии I линии

МикроРНК являются регуляторными молекулами для многих биологических процессов, включая и дифференцировку стволовых клеток костного мозга, которые могут свободно циркулировать в крови во внеклеточных везикулах [73; 157; 172; 244].

Для определения наличия корреляционной связи гематологических показателей и уровня экспрессии микроРНК был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Нами была выявлена положительная корреляционная связь между снижением количества лейкоцитов и уменьшением экспрессии миРНК-96-5p ($r = 0,60$, $p = 0,002$), миРНК-148b-3p ($r = 0,43$, $p = 0,031$), миРНК-183-5p ($r = 0,46$, $p = 0,022$). Уменьшение уровня нейтрофилов коррелировало со сниженной экспрессией миРНК-96-5p ($r = 0,66$, $p < 0,001$), миРНК-148b-3p ($r = 0,50$, $p = 0,011$), миРНК-183-5p ($r = 0,51$, $p = 0,014$), а снижение количества тромбоцитов с миРНК-96-5p ($r = 0,43$, $p = 0,033$).

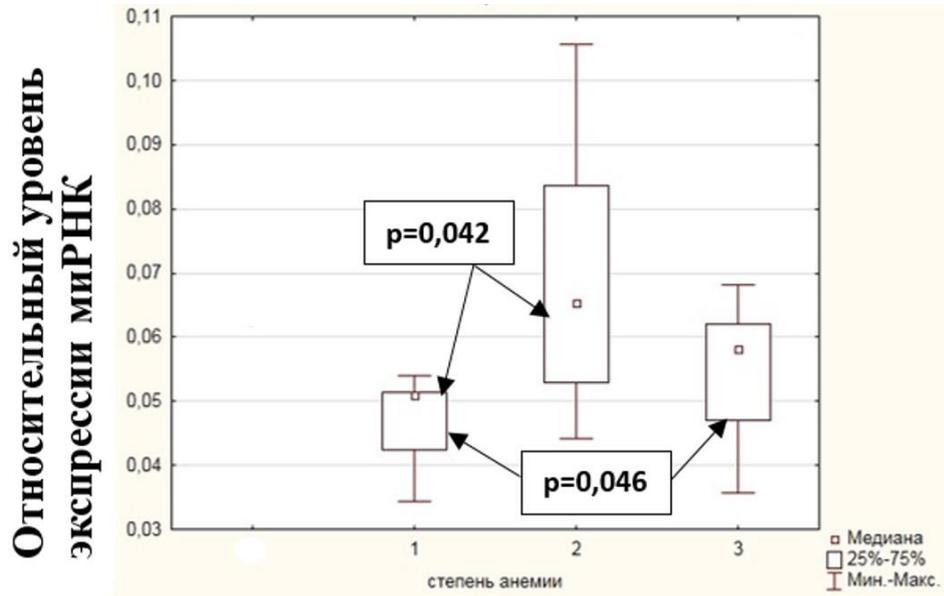
Согласно дисперсионному анализу Краскела–Уоллиса, пациенты с анемией средней степени тяжести имели достоверно более высокие значения экспрессии let-7c-5p в дебюте заболевания по сравнению с обследуемыми, имеющими анемию легкой степени тяжести (Рисунок 32).



Примечание: 1 – анемия легкой степени, 2- анемия средней степени, 3 – анемия тяжелой степени.

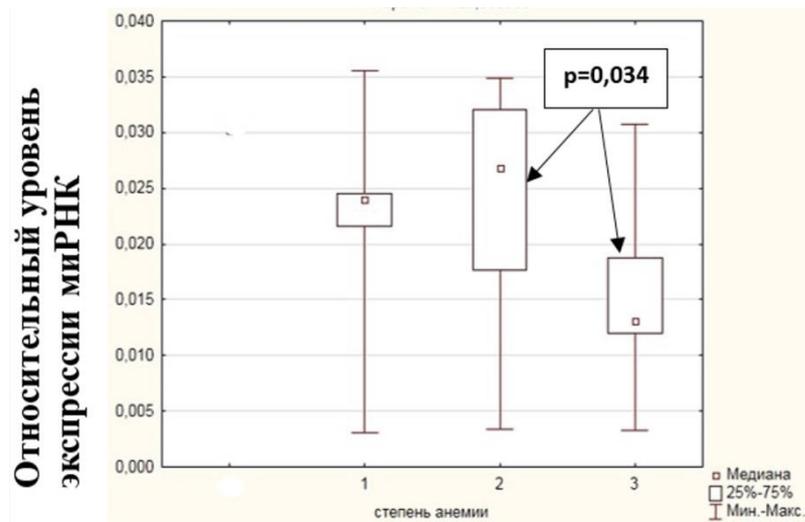
Рисунок 32 – Экспрессия let-7c-5p у пациентов с различной степенью тяжести анемии

Также было отмечено, что у пациентов с анемией средней и тяжелой степени наблюдаются более высокие уровни экспрессии миРНК-185-5р и миРНК-128-3р (Рисунки 33 и 34).



Примечание: 1 – анемия легкой степени, 2 – анемия средней степени, 3 – анемия тяжелой степени.

Рисунок 33 – Экспрессия миРНК-185-5р и степень тяжести анемии



Примечание: 1 – анемия легкой степени, 2 – анемия средней степени, 3 – анемия тяжелой степени.

Рисунок 34 – Экспрессия миРНК-128-3р и степень тяжести анемии

Вероятно, данные результаты связаны с нарушением активации созревания и дифференцировки клеток, а также подавлением экспрессии генов семейства цитохромов P450 (*CYP2C9*), что, по-видимому, приводит к более медленному восстановлению численности клеток-предшественниц костного мозга и углублению степени тяжести анемии у больных ЛХ [73; 157; 244].

РЕЗЮМЕ

В нашей работе мы выявили корреляции экспрессии ряда микроРНК у больных ЛХ с установленной гепато- и гематологической токсичностью.

Нами обнаружены статистически значимые ($p < 0,050$) корреляционные связи высоких уровней АСТ с увеличением *let-7c-5p*, общего билирубина с *миРНК-96-5p*, *миРНК-183-5p*, *миРНК-150-5p*, щелочной фосфатазы с *миРНК-205-5p*, *миРНК-148b-3p* и *миРНК-23a-3p*. Выявленные корреляции, вероятно, могут быть обусловлены участием микроРНК в регуляции экспрессии генов метаболизма цитостатических агентов и могут послужить основой для исследований причинно-следственных связей между экспрессией микроРНК генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств и развитием токсичности.

Поиск специфических маркеров токсичности является актуальным для раннего прогнозирования развития тяжелых последствий проводимой программной ПХТ. Следует надеяться, что будущие исследования по проблеме органотоксичности химиотерапевтического воздействия могут не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, но и повысить их эффективность без развития серьезных побочных эффектов.

3.8 Оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии

Исследование качества жизни у онкогематологических больных является важной частью проводимой программной терапии и используется на протяжении более чем 40 лет [13; 14]. Впервые это понятие появилось в 1977 в IndexMedicus и остается приоритетом медицины и на современном этапе, позволяющим оценить

уникальную информацию о психологическом, эмоциональном, физическом и социальном функционировании пациента, которую невозможно получить при анализе традиционных лабораторных и инструментальных методов исследования [13; 130].

Согласно проведенному нами опросу качество жизни по шкалам ФФ, ОЗ, Ж, СФ, РЭФ и ПЗ, было достоверно выше у больных в дебюте заболевания и группы контроля чем у пациентов, перенесших специфическую противоопухолевую терапию (Таблица 32). Следует отметить, что у пациентов с ЛХ как до начала лечения ($p = 0,030$), так и после перенесенной химиолучевой терапии ($p < 0,001$) отмечено ухудшение физического состояния, влияющего на повседневную активность (профессиональная и домашняя трудовая деятельность) по сравнению с контрольной группой. Данные результаты в дебюте заболевания, вероятно, связаны с наличием симптомов интоксикации и паранеопластических реакций, чаще проявляющихся выраженной общей утомляемостью и слабостью, болевым синдромом, включающим оссалгии и артралгии [55].

Таблица 32 – Сравнение результатов опроса «SF-36 Health Status Survey» больных ЛХ с группой контроля

Критерии КЖ	До ПХТ (Группа 1) n = 46	После ПХТ (Группа 2) n = 46	Контроль (Группа 3) n = 46	Степень достоверности, p
ФФ	85 (65; 95)	75 (55; 90)	92,5 (75; 100)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,120$
РФФ	50 (0; 100)	50 (0; 75)	75 (50; 100)	$p_{1-2} = 0,102$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,030$
ИБ	84 (72; 100)	84 (64; 100)	84 (52; 100)	$p_{1-2} = 0,504$ $p_{2-3} = 0,680$ $p_{1-3} = 0,200$

Продолжение Таблица 32

Критерии КЖ	До ПХТ (Группа 1) n = 46	После ПХТ (Группа 2) n = 46	Контроль (Группа 3) n = 46	Степень достоверности, p
ОЗ	70 (60; 82)	52 (40; 67)	72 (57; 82)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,901$
Ж	65 (60; 80)	55 (30; 65)	70 (55; 80)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,406$
СФ	88 (63; 100)	63 (50; 75)	75 (63; 100)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,502$
РЭФ	67 (33; 100)	33 (0; 67)	67 (33; 100)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,403$
ПЗ	80 (64; 88)	60 (48; 76)	72 (56; 84)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,030$ $p_{1-3} = 0,081$
Примечание: данные представлены как медиана с 25; 75 перцентилем				

Для выявления взаимосвязей между количеством баллов, полученных по основным шкалам оценки КЖ и клинико-терапевтическими параметрами больных ЛХ, был проведен корреляционный анализ Спирмена (Таблица 33). Выявлена отрицательная корреляционная связь между количеством проведенных курсов специфической противоопухолевой терапии у пациентов с ЛХ и суммарным количеством баллов по шкалам, отражающим физический компонент здоровья: ФФ ($r = -0,36$, $p = 0,010$), РФФ ($r = -0,40$, $p = 0,004$), ИБ ($r = -0,43$, $p = 0,002$) и ОСЗ ($r = -0,36$, $p = 0,010$). Увеличение объема и интенсификации лечения больных ЛХ приводит к появлению токсических эффектов противоопухолевой терапии, связанных с метаболизмом и непосредственным действием цитостатических препаратов [40; 44; 224]. Эмоциональное состояние больных ЛХ

также ухудшалось при использовании большего количества курсов ПХТ ($r = -0,35$, $p = 0,015$). Вместе с тем, психическое здоровье обследуемых имело положительную корреляционную связь с длительностью наблюдения от момента постановки диагноза ($r = 0,35$, $p = 0,010$). Учитывая, что большинство обследуемых больных ЛХ на момент опроса уже достигли оптимальных результатов терапии, указанные данные могут свидетельствовать о стабилизации психологического компонента здоровья и удовлетворенности от достижения ремиссии заболевания. По результатам анализа данных по всем шкалам опросника отмечена тенденция к отрицательной корреляционной связи возраста больного с его физическим функционированием ($r = -0,27$, $p = 0,059$).

Таблица 33 – Корреляции показателей качества жизни с клинико-терапевтическими параметрами

Критерии	Возраст	Количество курсов ПХТ	Длительность заболевания	Количество вовлеченных областей	Площадь тела, м2
ФФ	-0,27 $p = 0,059$	-0,36 $p = 0,010$	0,16 $p = 0,280$	-0,22 $p = 0,140$	-0,07 $p = 0,640$
РФФ	-0,18 $p = 0,200$	-0,40 $p = 0,004$	0,25 $p = 0,080$	-0,02 $p = 0,880$	-0,09 $p = 0,540$
ИБ	-0,07 $p = 0,620$	-0,43 $p = 0,002$	0,14 $p = 0,320$	-0,19 $p = 0,190$	-0,16 $p = 0,260$
ОЗ	-0,01 $p = 0,900$	-0,36 $p = 0,010$	0,10 $p = 0,480$	-0,09 $p = 0,520$	0,09 $p = 0,530$
Ж	-0,01 $p = 0,920$	-0,23 $p = 0,110$	0,27 $p = 0,060$	-0,09 $p = 0,540$	0,09 $p = 0,520$
СФ	-0,11 $p = 0,440$	-0,28 $p = 0,052$	0,24 $p = 0,090$	-0,23 $p = 0,120$	-0,02 $p = 0,870$
РЭФ	-0,08 $p = 0,580$	-0,35 $p = 0,015$	0,07 $p = 0,630$	-0,16 $p = 0,260$	0,07 $p = 0,640$
ПЗ	-0,05 $p = 0,730$	-0,21 $p = 0,140$	0,35 $p = 0,010$	-0,20 $p = 0,170$	0,06 $p = 0,680$

Снижение КЖ у больных ЛХ, в целом, не зависело от распространенности опухолевого процесса, однако отмечена незначительная тенденция к более низким результатам по шкалам, отражающим физическое функционирование пациента, общие показатели жизнедеятельности и психическое здоровье больного (Рисунок 35). Вместе с тем, интенсивность болевого синдрома была выше у больных с распространенными стадиями заболевания, чем у пациентов с ранними проявлениями ЛХ ($p = 0,040$).

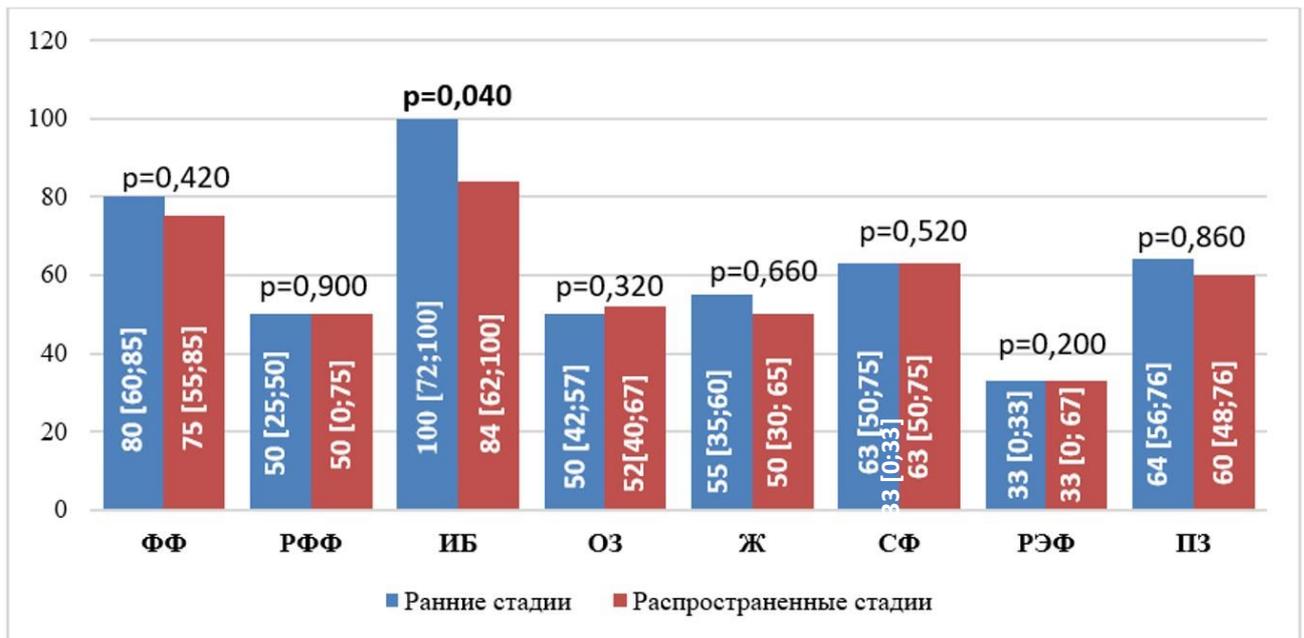


Рисунок 35 – Сравнение КЖ у больных ЛХ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Вероятно, появление болевого синдрома связано не только с вовлечением в опухолевый процесс экстранодальных органов: костной ткани у 1 (2 %), плевры у 1 (2 %), глубоких мышц спины и бедер у 5 (10,9 %), внутренних мышц живота у 1 (2 %) пациента, но и с развитием синдрома сдавления массивными конгломератами лимфоузлов жизненно важных органов у 9 (19,6 %) больных [38]. Артралгии и оссалгии, зафиксированные нами у 7 (15,2 %) обследованных пациентов, могут быть связаны с проявлениями паранеопластических реакций [55].

Одной из отличительных черт лимфопролиферативных заболеваний, в том

числе и ЛХ, является развитие синдрома общей интоксикации (В-симптомов), к которому относятся: немотивированная лихорадка выше 38 °С, профузная ночная потливость, и снижение массы тела > 10 % за 6 месяцев [49]. Однако, несмотря на наличие симптомов опухолевой интоксикации, у 18 (39,1 %) больных ЛХ в дебюте заболевания показатели шкал опросника существенно не отличались в сравнении с 28 (60,9 %) пациентами без проявления данных признаков: ФФ – 77 (57; 85) и 65 (50; 90), $p = 0,750$; РФФ – 50 (0; 75) и 50 (0; 75), $p = 0,660$; ИБ – 100 (71; 100) и 77 (62; 100), $p = 0,350$; ОЗ – 46 (37; 62) и 52 (40; 67), $p = 0,560$; Ж – 50 (27,5; 62,5) и 55 (35; 60), $p = 0,940$; СФ – 63 (50; 75) и 63 (50; 75), $p = 0,490$; РЭФ – 33 (0; 50) и 33 (0; 67), $p = 0,490$; ПЗ – 58 (50; 72) и 64 (48; 76), $p = 0,730$ соответственно. Это может быть связано с наличием других симптомов, например, высокоинтенсивных болей, ухудшающих общее самочувствие в большей степени, чем вышеуказанный синдром.

Для оценки влияния варианта проведенной специфической противоопухолевой терапии на качество жизни больных ЛХ все пациенты, прошедшие анкетирование, были распределены на три группы: первая группа – 12 пациентов, получивших терапию по схеме АВВД; вторая группа – 27 больных, получивших лечение по протоколам ВЕАСОРР; третья группа – 7 пациентов, получивших комбинированную терапию АВВД + ВЕАСОРР.

Сравнение результатов опросника у больных ЛХ в зависимости от схемы ПХТ представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Сравнение КЖ больных ЛХ в зависимости от схемы ПХТ

Критерии	АВВД (Группа 1) n = 12	ВЕАСОРР (Группа 2) n = 27	Комбинация АВВД + ВЕАСОРР (Группа 3) n = 7	Степень достоверности, $p < 0,050$
ФФ	80 (50; 85)	72,5 (55; 85)	82,5 (60; 90)	$p_{1-2} = 0,870$ $p_{2-3} = 0,380$ $p_{1-3} = 0,300$

Продолжение Таблицы 34

Критерии	ABVD (Группа 1) n = 12	BEACOPP (Группа 2) n = 27	Комбинация ABVD + BEACOPP (Группа 3) n = 7	Степень достоверности, p < 0,050
РФФ	37,5 (0; 50)	50 (0; 75)	62,5 (25; 75)	p ₁₋₂ = 0,630 p ₂₋₃ = 0,180 p ₁₋₃ = 0,900
ИБ	92 (72; 100)	84 (70; 100)	79 (41; 100)	p ₁₋₂ = 0,960 p ₂₋₃ = 0,470 p ₁₋₃ = 0,290
ОЗ	53,5 (20; 67)	48,5 (40; 62)	51 (42; 70)	p ₁₋₂ = 0,560 p ₂₋₃ = 0,550 p ₁₋₃ = 0,780
Ж	45 (10; 60)	52,5 (30; 65)	55 (45; 60)	p ₁₋₂ = 0,320 p ₂₋₃ = 0,350 p ₁₋₃ = 0,820
СФ	56,5 (50; 75)	63 (50; 75)	69(50; 88)	p ₁₋₂ = 0,720 p ₂₋₃ = 0,500 p ₁₋₃ = 0,570
РЭФ	16,5 (0; 33)	33 (0; 100)	33 (0; 67)	p ₁₋₂ = 0,230 p ₂₋₃ = 0,140 p ₁₋₃ = 0,840
ПЗ	64 (36; 72)	60 (52; 76)	58 (48; 76)	p ₁₋₂ = 0,420 p ₂₋₃ = 0,400 p ₁₋₃ = 0,870
Примечание: данные представлены как медиана с 25; 75 перцентилем.				

Показатели ФФ, ОЗ и ПЗ были выше у пациентов, прошедших химиотерапию по схеме ABVD, что может быть связано с меньшей токсичностью выбранного протокола. Однако, сумма баллов по шкалам РФФ, Ж, РЭФ была больше у пациентов, получивших лечение по протоколам BEACOPP, что, вероятно, обусловлено использованием этой программы у больных с распространенными стадиями заболевания, выраженными симптомами общей

интоксикации (В-симптомами), болевым синдромом, быстро исчезающими на фоне проведения программной ПХТ. При анализе результатов пациентов, получавших лечение по протоколу ABVD (группа 1), и больных с вариантом терапии по программам BEACOPP (группа 2) с данными, полученными у 3 группы пациентов с комбинацией ПХТ ABVD + BEACOPP, статистически значимых результатов выявлено не было, однако, была отмечена тенденция к увеличению показателей РФФ, Ж, СФ и РЭФ (сравнение групп 1 и 3) и показателей ФФ, РФФ и СФ (сравнение групп 2 и 3) у пациентов после комбинации программ терапии. Полученные данные, наиболее вероятно, связаны с меньшей выраженностью токсических эффектов программы ABVD и лучшей переносимостью специфической терапии у больных ЛХ за счет уменьшения количества курсов BEACOPP.

Проведение лучевой терапии (ЛТ) в анамнезе у больных ЛХ показало значимые отличия в показателях качества жизни только по шкале СФ, которые составляли 50 (50; 75) и 63 (50; 75) баллов, соответственно, у пациентов с проведением ЛТ и без. Вероятно, ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния ассоциировано с проявлениями побочных эффектов данного вида терапии, а также с уже имеющейся предпочтенностью больных после программной ПХТ [130].

В соответствии с проведенным корреляционным анализом Спирмена нами было обнаружено, что гепатотоксичность, характеризующаяся синдромом цитолиза (АСТ), была ассоциирована со снижением показателя СФ ($r = -0,35$, $p = 0,040$), наличие анемии – с уменьшением ОЗ ($r = 0,40$, $p = 0,014$) и ПЗ ($r = 0,38$, $p = 0,023$), а снижение ФВЛЖ – с ФФ ($r = 0,30$, $p = 0,043$). Таким образом, развитие нежелательных эффектов программной ПХТ могут значимо снижать уровень качества жизни больных ЛХ, влияя как на физический компонент здоровья, так и на психоэмоциональный. Снижение толерантности к ежедневной физической активности, уменьшение ощущения общего здоровья и социальных контактов, а также психо-эмоциональные расстройства могут привести к потере

трудоспособности молодого населения и нестабильности социально-экономического положения общества.

РЕЗЮМЕ

В современной практике врача-гематолога оценка КЖ у больных с гемобластозами имеет актуальное значение, так как для самих больных эффективность проводимой терапии важна не только в замедлении прогрессирования болезни и излечении, но и в сохранении их адаптации в обществе, возможности ведения повседневной жизнедеятельности и трудоустройстве. Опросник качества жизни SF-36 является актуальным, простым, доступным и валидированным инструментом для оценки основных составляющих физического и психического здоровья у пациентов с ЛХ в реальной клинической практике. Увеличение выборки пациентов, а также проведение динамического исследования КЖ пациентов с ЛХ в соответствии с полом и возрастом по опроснику SF36 позволят в дальнейшем разработать дополнительные критерии оценки эффективности терапии. Изучение вопроса оценки КЖ у больных ЛХ, анализ связи не только с клиничко-терапевтическими, но и с лабораторно-инструментальными, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания могут послужить основой для разработки специфического опросника КЖ у данной категории больных.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лимфома Ходжкина является В-клеточным лимфопролиферативным новообразованием с высокой степенью излечиваемости, достигающей 80–90 % при своевременно начатой ПХТ [49; 152]. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых и трудоспособных лиц, что может привести к сложностям в социально-экономических сферах жизни [21; 161]. Однако, несмотря на высокую курабельность ЛХ, остается актуальной проблема возникновения органной токсичности проводимой ПХТ, связанной с метаболизмом и экскрецией применяемых цитостатических агентов [66; 231; 264],

Биотрансформация противоопухолевых препаратов осуществляется преимущественно в печени и протекает в 2 фазы, при участии ферментов семейства цитохромов P450, а также глутатион-S-трансфераз, а выведение лекарственных средств и их активных метаболитов опосредовано участием Р-гликопротеина, продукта гена *ABCB1* [134; 137; 224; 255]. С точки зрения «судьбы» лекарства в организме, высокая активность образования реактивных метаболитов и их продолжительное удержание во внутренней среде вследствие низкой скорости элиминации повышают риск развития токсических эффектов [126]. Вариабельность нуклеотидных последовательностей этих генов и регуляция их экспрессии различными микроРНК входят в число тех механизмов, которые влияют на процессы биотрансформации лекарств и могут приводить к увеличению токсических осложнений проводимой ПХТ [91; 138; 222],

Нами обследовано 122 пациента с ЛХ, находящихся на разных этапах химиолучевой терапии.

Токсическое поражение печени на фоне проведения ПХТ имело дозозависимый эффект, и частота встречаемости увеличивалась у пациентов после проведения 4 и 6 курсов ПХТ соответственно (60,3 % и 80,2 % случаев). Полученные результаты согласуются с частотой лекарственного поражения печени, связанного с проведением ПХТ, описанной в литературе [18; 43].

Известно, что применение циклофосфида и этопозида, как и других

противоопухолевых агентов, может приводить к развитию некроза гепатоцитов и венооклюзионной болезни печени [10; 11; 27]. Морфологически токсические изменения выражаются в появлении дистрофических, некробиотических и некротических признаков, а также синусоидальным и венозным полнокровием, что впоследствии может обуславливать развитие гепатомегалии [255]. При этом, с применением этопозида также связывают и повреждение эндотелия желчных протоков, что может стать причиной развития холестатического синдрома [11]. В нашем исследовании, в соответствии с результатами ROC-анализа, были определены пороговые значения суммарных курсовых доз циклофосфида $\geq 3009,50$ мг и этопозида $\geq 487,5$ мг, которые могут быть достигнуты уже на 1 курсе программной ПХТ BEACOPP у больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания. При определении типа паренхиматозного поражения (критерии RUSSCO, 2020) [43] мы обнаружили, что у преобладающей доли пациентов встречался вариант гепатоцеллюлярного поражения, достигающий своего максимального значения после проведения 6 курсов программной ПХТ (67,1 % больных ЛХ). Вместе с тем, доля больных с холестатическим типом поражения также увеличивалась от 1 к 6 курсу ПХТ, и максимально достигала 4 % выявленных случаев. Вероятно, это связано с превалирующим цитотоксическим действием всех используемых в схемах I линии ПХТ (ABVD и BEACOPP) противоопухолевых препаратов и некрозом в большей степени гепатоцитов в сравнении с эндотелиоцитами желчевыводящих путей [10; 11].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что токсические эффекты противоопухолевых средств – гепато- и гематологическая токсичность – нарастают от 1 к 6 курсу лечения как у больных на ABVD, так и на BEACOPP, но у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по программам BEACOPP значения биохимических показателей (АЛТ и АСТ), характеризующих синдром цитолиза гепатоцитов, маркеров холестаза (общ. билирубин, ГГТП и щелочная фосфатаза) были достоверно выше, чем у больных на программе ABVD. Полученные результаты соответствуют частоте лекарственного поражения печени, связанного с проведением ПХТ, обозначенной в литературе [1; 126], а также в клинических

рекомендациях по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией [43].

Выявленные нами особенности развития гепатотоксичности были зарегистрированы и для проявлений токсической миелосупрессии: анемия 3-4 ст., лейкопения/нейтропения 3-4 ст. и тромбоцитопения 3-4 ст. у больных ЛХ на программе BEACOPP встречались в 3 раза чаще как после 1 курса, так и после 4 и 6 циклов ПХТ, чем у больных на схеме ABVD. Вместе с тем, после 6 курсов специфической терапии нежелательные эффекты обнаружены у 39 % больных на ABVD и более 91 % пациентов, получивших BEACOPP, что может повысить риск развития тяжелых инфекционных осложнений и ухудшить качество жизни больных [17]. Наши данные согласуются с результатами метаанализа литературы, проведенного Skoetz N. et al. в 2017 году, включающего исследования HD9 и HD14 (Германия), HD2000 и GSM-HD (Италия) и EORTC 20012 (Бельгия), где было показано, что у пациентов с ЛХ, получивших BEACOPP, 3 и 4 ст. гематологической токсичности встречались чаще в сравнении с больными после ABVD [89]. В России аналогичные результаты отражены в исследовании, проведенном в НИИ онкологии Н. Н. Петрова в 2013 году [47].

Вероятной причиной усиления токсичности программ BEACOPP может быть использование циклофосфида и этопозида, алкилирующих агентов, биотрансформирующихся в печеночных клетках до своих активных метаболитов [109; 119; 155]. Еще одним фактором является суммация токсических эффектов с последствиями применения метилирующих агентов (дакарбазин и прокарбазин), антрациклиновых антибиотиков (доксорубин), блеомицина и алкалоидов барвинка розового (винкристин/винбластин) [44; 126; 214].

Нами выявлено, что статистически значимые положительные корреляционные связи повышения уровня ГГТП, АЛТ, АСТ и ЛДГ наблюдаются у пациентов на протяжении 6 курсов программной ПХТ при применении этопозида и циклофосфида у больных ЛХ на программах BEACOPP. Вместе с тем, увеличение размеров правой и левой долей печени (КВР ПД и ВР ЛД) также имело статистическую значимость у больных ЛХ в период проведения

специфической противоопухолевой терапии ВЕАСОРР, при этом степень гепатомегалии положительно коррелировала с увеличением суммарной курсовой дозы этопозиды и циклофосфамида, цитотоксический эффект которых связан с острым некрозом гепатоцитов, синдромом окклюзии синусоидов и увеличением кровенаполнения органа [43; 62; 155]. Наши данные соответствуют результатам Morittu L. et al., опубликованным в 1989 году и доказавшим, что применение циклофосфамида и этопозиды в составе противоопухолевой терапии у онкологических больных приводило к развитию гепатомегалии ($p < 0,001$) [205].

Затем Kanamori M. et al. сообщили, что применение этопозиды в сочетании с ифосфамидом, циклофосфамидом и цисплатиной у больных с опухолями ЦНС и неходжкинскими лимфомами приводит к повышению уровня АЛТ и АСТ. При этом повышение уровня трансаминаз имело дозозависимый эффект и регулировалось снижением дозы противоопухолевых препаратов [252].

Также использование этопозиды в рамках программной ПХТ у больных ЛХ может усиливать развитие кардиотоксических осложнений, обусловленных действием антрациклинов, в результате усиления ингибирования топоизомеразы II, нарушения синтеза ДНК с последующим некрозом кардиомиоцитов [111; 155]. Еще в 2000 году Pai V. B., Nahata M. C. (2000) сообщали, что существуют данные о риске развития кардиотоксических эффектов на фоне введения этопозиды и циклофосфамида, наряду с препаратами антрациклинового ряда [202]. По результатам ЭХО-КГ (ФВЛЖ %) в качестве определения сократительной способности миокарда, проведенного в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [38], нами было установлено, что после проведения программной ПХТ у больных ЛХ снижение показателя ФВЛЖ (%) было статистически достоверным в сравнении с его значением в группе обследованных с ЛХ до проведения ПХТ, однако находилось в пределах нормальных значений (68,7 % и 66,1 %, $p < 0,001$). Наши данные подтверждают ранее опубликованные результаты итальянской группы исследователей, применявших циклофосфамид, метотрексат, этопозид, митоксантрон и мелфалан

у больных злокачественными лимфомами. ФВЛЖ, определенная с помощью ЭХО-КГ, до и после введения противоопухолевых препаратов находилась в пределах нормальных значений, но имела тенденцию к снижению через 1 год после лечения (с 62 % до 59 %, $p < 0,05$), при этом отсутствовали признаки сердечной недостаточности [249]. В России похожие данные были представлены Е. И. Емелиной и соавт. в 2009 году при исследовании поражения сердца после химиолучевой терапии у больных с лимфомами, в котором было продемонстрировано, что фракция изгнания (ФИ) левого желудочка в период до лечения составила 68 %, сразу после проведения ПХТ – 65,1 % и в отдаленный период после лечения – 63,9 %, $p = 0,003$ [32]. Вместе с тем, в 2013 году Ozkan H. A. et al. обнаружили, что высокие дозы этопозиды были ассоциированы с более высоким риском кардиотоксических эффектов, чем высокие дозы циклофосфида [200]. Однако, статистически значимых ассоциаций снижения сократительной способности миокарда с суммарными дозами доксорубицина нами обнаружено не было. Мы предполагаем, что это может быть связано с выявлением кардиологических осложнений в нашем исследовании у 5 больных ЛХ, получивших лечение по схеме BEACOPP, в котором используется как этопозид, так и доксорубин, в отличие от больных на ABVD с применением только доксорубицина. Выявленное снижение ФВЛЖ (%), вероятно, обусловлено суммацией эффектов применения этопозиды и доксорубицина, при этом уже после 1 курса ПХТ у пациентов с ЛХ были достигнуты пороговые дозы этопозиды, определенные в нашем исследовании, статистически значимо повышающие риск развития токсических эффектов ($\geq 487,5$ мг), в то время как суммарные дозы доксорубицина не превышали критических значений 450–500 мг/м², указанных в литературных источниках [27; 38; 147].

Биотрансформация используемых противоопухолевых препаратов у больных ЛХ осуществляется, главным образом, в печени при участии цитохромов P450, частично глутатион-S-трансфераз (GSTP1), а выведение метаболитов опосредовано активностью Р-гликопротеина [111; 123; 155; 224; 257]. ВВП кодирующих их генов могут влиять на активность биотрансформации и

экскреции цитостатических агентов, увеличивая риск неэффективности терапии или повышения ее токсичности [84; 95; 214; 232]. Нами было выявлено, что частота встречаемости ВНП генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ европеоидной расы, проживающих в НСО, соответствует таковой в европейской популяции. Результаты MDR-анализа продемонстрировали, что степень влияния генов цитохромов P450 и *GSTP1* на развитие гепатотоксических осложнений определяется с учетом взаимодействия генов друг с другом. Антагонистическое взаимодействие ВНП rs4244285 гена *CYP2C19*, rs1045642 гена *ABCB1* и rs1065852 гена *CYP2D6* может стать причиной нарушения биотрансформации циклофосамида и, в меньшей степени, доксорубина, а также замедления экскреции их метаболитов из организма, увеличивая их время пребывания в тканях [64; 192]. В связи с этим, по-видимому, повышается риск избыточного действия указанных препаратов на мишени (рецепторы мембраны гепатоцитов, топоизомераза II), что может усилить проявления гепато- и кардиотоксических эффектов [145]. В литературе существуют данные об ассоциации ВНП генов цитохромов P450 с развитием токсичности лекарственных препаратов. Так, аллели *CYP2C8*3* и *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* были связаны с развитием гепатотоксических эффектов и повышением риска желудочно-кишечного кровотечения [133], носители *CYP2D6*10* и *CYP2D6*1* предопределяли повышение концентрации в моче метаболитов трамадола и перекисного окисления липидов [59].

Мы обнаружили, что основной вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений принадлежит антагонистически взаимодействующим ВНП rs1128503 гена *ABCB1* и rs1057910 гена *CYP2C9*, с которыми аддитивно взаимодействует ВНП rs1065852 гена *CYP2D6*10*. В результате этого может нарушаться активность транспортера Р-гликопротеина, увеличиваться время циркуляции активных метаболитов противоопухолевых препаратов, главным образом, доксорубина и алкилирующих агентов, и снижаться темпы их экскреции [131; 137].

Вместе с тем, у пациентов с ЛХ, имеющих аллель Т в генотипах *CYP2D6*10*

(100C > T) и *CYP2C9*2* (3608C > T), а также делецию аллеля А в *CYP2D6*3* (2550delA), риск развития кардиотоксических эффектов был достоверно выше, чем у больных с гомозиготными генотипами по ВВП *CYP2D6*10* 100CC ($\chi^2 = 7,7$, $p = 0,006$), *CYP2C9*2* 3608CC (rs1799853) ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,027$) и *CYP2D6*3* 2550AA ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,021$). При этом ранее рядом исследователей было обнаружено, что высокие показатели кардиотоксичности, в том числе и снижение ФВЛЖ на 8–12 %, также определялись у больных, имеющих различные варианты нуклеотидных последовательностей ключевых генов метаболизма [82; 145]. Полученные нами результаты показывают, что функционально значимые в метаболизме и экскреции алкилирующих препаратов и ингибировании топоизомеразы II ВВП генов *CYP2D6*, *CYP2C9* и *ABCB1* связаны с повреждением кардиомиоцитов. Их носительство может усугубить токсическое повреждение кардиомиоцитов и углубить степень функциональных нарушений сердца, приводя к увеличению риска инвалидизации больных ЛХ и снижению их качества жизни [41; 81].

Также мы обнаружили, что на протяжении проведения программной ПХТ имеют место изменения взаимодействия генов и их степени влияния в отношении гепатотоксичности. Так, после проведения 1 курса ПХТ были выявлены синергические и аддитивные взаимодействия между ВВП rs1045642 гена *ABCB1*, rs1695 гена *GSTP1* и rs1799853 гена *CYP2C9*. Продукты указанных генов участвуют в биотрансформации и экскреции, главным образом, циклофосфида, применяемого в схемах ВЕАСОРР [62; 109; 154]. Можно предположить, что развитие токсического поражения печени после 1 курса ассоциировано в большей степени с его применением, чем с другими цитостатическими агентами, что также подтверждается нашими данными о большей частоте встречаемости гепатотоксичности после 1 курса у больных на ВЕАСОРР в сравнении с пациентами на АВВД (40 % и 9,5 % соответственно). Вероятно, наблюдаемая в 9,5 % случаев гепатотоксичность у больных ЛХ связана с изменением активности Р-гликопротеина, продукта гена *ABCB1*, осуществляющего экскрецию метаболитов противоопухолевых средств [84]. После 4 курсов наибольшее

значение имели ВНП rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*, и rs1695 гена *GSTP1*, при этом отмечено их антагонистическое взаимодействие. В то же время, среди генов цитохромов P450 выявлены разнонаправленные взаимодействия, характеризующиеся и синергией (rs1065852 и rs3892097 гена *CYP2D6*), и антагонизмом (rs776746 гена *CYP3A5* и rs1057910 гена *CYP2C9*). Так, оба ВНП гена *CYP2D6* проявляют синергизм в отношении развития гепатотоксичности, что в основном влияет на метаболизм доксорубина, при этом гены *CYP2C9* и *CYP3A5* взаимодействуют как антагонисты, снижая биотрансформацию остальных цитостатических агентов [101; 145]. В то же время, нами обнаружен и антагонизм ВНП генов *GSTP1* и *ABCB1*, что, вероятно, еще сильнее замедляет метаболизм уже во II фазе, а также уменьшает экскрецию уже образованных метаболитов лекарств. Все указанное, по-видимому, может приводить к нарастанию печеночной токсичности и углублению ее степени как на программе ABVD, так и на схемах BEACOPP [232; 242]. Это также подтверждается результатами нашего исследования гепатотоксичности, показавшими увеличение ее частоты встречаемости на обеих программах ПХТ (16,7 % и 82,5 % соответственно), при этом только у больных, получавших BEACOPP зарегистрирована токсичность 2 и 3 степени. После 6 курсов ПХТ у больных ЛХ определяется синергическое взаимодействие, как между ВНП генов ферментов I фазы – rs1065852 гена *CYP2D6* и rs1065852 гена *CYP2B6*, так и II фазы и транспорта – rs1695 гена *GSTP1*, rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1*. Продукты указанных генов являются участниками обеих фаз биотрансформации противоопухолевых агентов, а также и этапа выведения метаболитов [224]. Мы предполагаем, что указанные изменения могут быть связаны с нарастанием токсического повреждения печени в результате увеличения и суммации курсовых доз противоопухолевых препаратов, длительности их воздействия, достигающих своего максимального значения к 6 курсу ПХТ [47; 130; 161]. Так, нами было выявлено, что гепатотоксичность у больных ЛХ после 6 курсов ПХТ прогрессивно нарастала и у больных на ABVD, и у пациентов на BEACOPP, и составила 33,3 % и 94,8 % зарегистрированных случаев соответственно. При этом,

на программе ВЕАСОРР по-прежнему выявлялась 2 и 3 степень печеночных осложнений, но частота встречаемости была в 4 раза выше таковой после 4 курсов ПХТ ВЕАСОРР. Вероятно, синергическое взаимодействие ВНП генов этапов биотрансформации и экскреции призвано обеспечить максимальную эффективность противоопухолевой терапии, а также активировать процессы компенсации возникших повреждений и печеночной регенерации [126; 143]. Таким образом, повреждение гепатоцитов токсичными метаболитами уже после 1 курса ПХТ, вероятнее всего, может приводить к перераспределению взаимодействий между ВНП генов биотрансформации и экскреции, что можно расценивать как механизмы защиты и минимизации токсических последствий.

В результате проведенного нами исследования становится очевидным тот факт, что в формировании токсического поражения печени, индуцированного программной ПХТ у больных ЛХ, основной вклад принадлежит гену *ABCB1*, а в меньшей степени – генам цитохромов P450 и *GSTP1*. При этом наличие аллеля T в трех исследованных вариантах нуклеотидной последовательности гена *ABCB1* – rs 1045642, rs2032582 и 1128503, обуславливает статистически значимое увеличение показателей цитолиза (АЛТ и АСТ) и маркера холестаза (ГГТП). Вероятно, замены в нуклеотидной последовательности генов могут быть связаны с изменением ферментативной активности белков-продуктов, что, в свою очередь, может менять метаболизм лекарственных препаратов и повышать их токсичность [144]. Данное предположение согласуется с результатами проведенных исследований, демонстрирующих, что развитие токсических эффектов программной ПХТ с использованием доксорубина и циклофосфида связано с наличием различных ВНП генов, вовлеченных в метаболические процессы, включая и гены ABC-транспортёров (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG2* и других) [84; 137; 210].

Продукт гена *ABCB1* – Р-гликопротеин, совместно с белком MRP-множественной лекарственной устойчивости – обеспечивают транспорт и экскрецию активных метаболитов используемых противоопухолевых препаратов у больных ЛХ [15; 83; 257; 210]. В опухолевой ткани увеличение активности

транспортных белков приводит к выведению противоопухолевых средств из клетки, формируя феномен множественной лекарственной устойчивости и неэффективность ПХТ [15; 50; 83]. В здоровых клетках, в том числе гепатоцитах, высокая активность белков метаболизма и экскреции цитостатических агентов обуславливает снижение выраженности токсических эффектов [83; 257], при этом активность участвующих ферментов может зависеть от наличия однонуклеотидных замен в кодирующих генах [137].

В целом, обсуждение полученных результатов об участии ферментов метаболизма лекарств и транспортного белка Р-гликопротеина в развитии токсичности печени и сердца и гемопоетической системы позволяют сделать заключение о том, что для этих видов органотоксичности характерен различный паттерн, которому принадлежит большой вклад в токсичность. Это наблюдение согласуется с известными сведениями о тканевой специфике экспрессии ферментов биотрансформации ксенобиотиков и транспортных белков [224]. Другое важное наблюдение состоит в том, что и в отношении токсичности одного и того же органа такие паттерны меняются в динамике ПХТ. По-видимому, это объясняется развитием процесса во времени, расширением спектра нарушений эндогенных процессов, в метаболизме интермедиатов которых участвуют цитохромы P450 [143; 264].

Недавние исследования показали, что на посттранскрипционном уровне экспрессия генов, включая гены цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* регулируется при помощи микроРНК [71; 197; 156]. Сигнальные молекулы могут быть ассоциированы с внеклеточными везикулами и свободно циркулировать в крови [6]. При этом было обнаружено, что такие микроРНК специфичны для опухолевых клеток и могут выступать биомаркерами онкогенеза, воспаления и другого повреждения органов [194], а также участвовать в клеточной пролиферации и дифференцировке, регулировать апоптоз [150]. Соответственно, аберрантная экспрессия микроРНК может способствовать развитию патологий, включая опухоли различного генеза [116]. В своем исследовании мы обнаружили, что у больных ЛХ в опухолевых биоптатах лимфоузлов на этапе диагностики

заболевания регистрируется статистически значимое снижение экспрессии let-7f-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-26b-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-451, miРНК-128-3p в сравнении с пациентами с реактивной лимфаденопатией. При этом, исследовательская группа Navarro A. et al в 2008 году выявили, что в опухолевых клетках БРШ наблюдался низкий уровень экспрессии miРНК-23b, miРНК-26b, miРНК-183, miРНК-205, в то время как у miРНК-9, miРНК-34a, miРНК-128, miРНК-185, miРНК-200a уровень экспрессии был выше, чем в клетках реактивно измененных лимфатических узлов [170]. Вместе с тем, также были опубликованы данные, продемонстрировавшие статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение экспрессии miРНК-34a-5p, miРНК-146a-5p, miРНК-93-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-339-3p, miРНК-324-3p, miРНК-372, miРНК-127-3p, miРНК-155-5p, miРНК-320a и miРНК-370 и снижение экспрессии miРНК-582-3p, miРНК-525-3p, miРНК-448, miРНК-512-3p, miРНК-642a-5p, miРНК-876-5p, miРНК-532-3p, miРНК-654-5p, miРНК-128, miРНК-145-5p, miРНК-15b-5p, miРНК-328, miРНК-660-5p у больных ЛХ. При этом не было выявлено различий в профиле микроРНК в зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, ответа на лечение, длительности бессобытийной/безрецидивной и общей выживаемости у больных ЛХ. Авторы отмечают, что дальнейшее пристальное изучение и оценка профиля микроРНК являются чрезвычайно актуальными для прогнозирования клинического исхода при лечении пациентов с ЛХ [186; 265]. Мы считаем, что в будущем необходимость поиска различных микроРНК, степень экспрессии которых может быть ассоциирована с клетками БРШ, обусловлена двойственностью и разнородностью имеющих в литературе данных.

Известно, что система везикулярного транспорта осуществляет циркуляцию во внеклеточной среде экзосом - мембранных нановезикул размером 30–200 нм, содержащих те же липиды, белки, нуклеиновые кислоты и гликопротеины, что и продуцирующие их клетки [6]. Все белки в экзосомах можно разделить на две группы – тканеспецифичные и неспецифичные. Особый интерес представляют экзосомы, секретлируемые опухолевыми клетками, и имеющие в своем составе

регуляторные эффекторы – микроРНК [150]. Функции экзосом включают горизонтальный перенос сигнальных молекул, межклеточное взаимодействие посредством передачи белков и микроРНК с помощью лиганд-рецепторного контакта, встраивания экзосомальной мембраны в клеточную, фагоцитоза экзосом клетками-реципиентами, иммуномодулирующее действие, индукцию ангиогенеза и ремоделирование стромы [186]. Тканеспецифичность содержащихся в экзосомах белков и микроРНК обеспечивает их транспорт в ткани со схожей генетической панелью. Эмбриологически развитие таких тканей произошло из одного зародышевого листка с наличием присущих ему особенностей, таких, как сохранение кроветворной способности печени на протяжении всей жизни человека. В онкологии этот механизм обеспечивает развитие предметастатических ниш, создающих благоприятные условия для роста и дальнейшего метастазирования опухоли в генетически родственном для нее органе или ткани [6; 188]. В литературных источниках сообщается, что регуляция микроРНК охватывает множественные клеточные взаимодействия, направленные на дифференцировку и созревание, а также контроль экспрессии генов, включая гены цитохромов P450 [71; 194; 247]. Известно, что лекарственно-индуцированная гепатотоксичность связана с повышением экспрессии миРНК-20а [180; 181], миРНК-141-3р [245], миРНК-183-5р и некоторыми другими [104]. Активация цитолиза гепатоцитов приводит к повышению уровня АЛТ и АСТ [194; 234], при этом значимо угнетаются процессы пролиферации и регенеративной активности, формируется печеночная недостаточность и фиброз [247]. Введение доксорубина мышам с гиперэкспрессией миРНК-128-3р влекло за собой формирование гепатотоксичности с повышением уровня АЛТ и АСТ, способствуя окислительному стрессу, подавлению клеточного дыхания и прогрессированию фиброза печени [172]. Гены цитохромов P450, метаболизирующих цитостатические препараты, могут менять экспрессию при воздействии микроРНК, что может влиять на скорость метаболизма ксенобиотиков и тяжесть токсических осложнений [71; 87; 193]. Известно, что сигнальные молекулы контролируют экспрессию большинства генов,

регулирующих биотрансформацию противоопухолевых препаратов программ ПХТ у больных ЛХ – *CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP2E1*, *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19* [48; 104; 193; 229; 244].

В проведенном нами исследовании обнаружено, что увеличение концентрации АСТ у больных ЛХ после проведения ПХТ и усиление экспрессии *let-7c-5p* в опухолевых биоптатах лимфоузлов, а также щелочной фосфатазы и миРНК-23a-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-205-5p, концентрации общего билирубина и миРНК-96-5p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p было статистически значимым. Мы предполагаем, что указанные микроРНК из опухолевых клеток лимфоузлов с помощью микровезикул в соответствии с эмбриологическим родством тканей могут транспортироваться в гепатоциты и на фоне проведения программной ПХТ индуцировать апоптоз печеночных клеток, а также активировать холестатический фиброз [6; 247]. В то же время, миРНК-150-5p и миРНК-23a-3p могут ингибировать экспрессию *CYP3A4* и *CYP2C19*, что приведет к снижению скорости метаболизма метилирующих и алкилирующих агентов и алкалоидов барвинка розового, которые входят в программы I линии ПХТ ABVD и BEACOPP у больных ЛХ [182; 256]. Все вышеуказанное обуславливает развитие ассоциированных с противоопухолевой терапией гепатотоксических эффектов и, вместе с тем, способствует углублению степени уже развившихся нежелательных явлений [18].

В недавно опубликованных обзорах литературы и клинических исследованиях сообщается, что риск развития гепатотоксичности может быть связан с уровнем экспрессируемых сигнальных молекул: миРНК-122 [163], миРНК-155 [228] и некоторых других, однако опубликованные по данной тематике исследования крайне малочисленны и не содержат актуальной информации влияния обнаруженных нами микроРНК на развитие лекарственно-индуцированного повреждения печени, что, несомненно, требует дальнейшего пристального изучения.

Также нами было выявлено, что анемия средней (2 ст.) и тяжелой (3-4 ст.) степени тяжести статистически значимо ($p < 0,050$) чаще выявлялась у больных

ЛХ с более высокой экспрессией *let-7c-5p*, *miRНК-185-5p* и *miRНК-128-3p*, чем у пациентов с низкими значениями экспрессии этих микроРНК. В 2021 году группой Z. C. Özdemir et al. было обнаружено, что повышение экспрессии *miRНК-210* наблюдалось у детей с диагностированной железодефицитной анемией тяжелой степени [199], а у больных с апластической анемией повышение экспрессии *miRНК-144-3p* и снижение экспрессии *miRНК-214* связано с более тяжелым течением заболевания и низкими значениями уровня гемоглобина [51; 175]. Некоторые авторы сообщают, что экспрессия *let-7c-5p* значительно влияет на дифференцировку стволовых клеток, а увеличение *miRНК-185-5p* способствуют апоптозу клеток миелоидного ростка [177]. Можно предположить, что под регуляцией микроРНК находятся не только процессы созревания, дифференцировки и запрограммированной смерти стволовых клеток костного мозга, а также системный и клеточный гомеостаз железа и активность Т-лимфоцитов [70; 135]. Наряду с этим, представляется значимым вклад экзосомального транспорта микроРНК из опухолевых клеток БРШ в здоровые стволовые клетки костного мозга с последующей индукцией лимфопролиферативного процесса и предметастатических ниш [6]. Поэтому, вероятно, дисбаланс экспрессируемых микроРНК, связанный с возникновением опухолевых процессов, гипоксии и интоксикации, может стать причиной нарушения своевременного эритропоэза и приводить к сохранению и нарастанию степени тяжести анемического синдрома [150; 186]. В нашем исследовании большее значение в развитие анемии средней и тяжелой степени тяжести было установлено для *miRНК-128-3p*, которая ингибирует дифференцировку стволовых клеток, остеобластов, а также подавляет экспрессию *CYP2C9* [172; 244]. Поэтому, можно сделать вывод о том, что одним из ключевых механизмов развития гематологической токсичности на фоне проведения программной ПХТ у больных ЛХ является и снижение метаболизма циклофосфида в печени, ассоциированного с продуктом гена *CYP2C9* [154; 243], что в суммации с ингибированием других клеточных процессов, вероятно, приводит к углублению миелосупрессии, наблюдаемой у пациентов с ЛХ от 1 к 6 курсу специфической

терапии [17; 47; 89]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение роли микроРНК в регуляции экспрессии групп генов метаболизма ферментной активности их продуктов, а также непосредственных связей сигнальных молекул с развитием токсических эффектов лекарственной терапии для определения и коррекции лечебных стратегий и доз лекарственных препаратов в программах сопроводительной терапии, чтобы снизить риск развития побочных эффектов лечения и улучшить качество жизни больных, в том числе и после программной ПХТ.

Согласно проведенному нами опросу, качество жизни по шкалам физического и эмоционального функционирования было достоверно выше у больных в дебюте заболевания и группе контроля, чем у пациентов, перенесших специфическую противоопухолевую терапию. При этом, с увеличением количества проведенных курсов ПХТ было зафиксировано уменьшение суммы баллов по шкалам, отражающим как физический, так и эмоциональный компоненты здоровья. Интенсификация лечения больных ЛХ приводила к появлению токсических эффектов противоопухолевой терапии, связанных с метаболизмом и непосредственным действием цитостатических препаратов [47; 224]. В соответствии с проведенным корреляционным анализом Спирмена нами было обнаружено, что гепатотоксичность, характеризующаяся синдромом цитолиза (АСТ), была ассоциирована со снижением показателя СФ ($r = -0,35$, $p = 0,040$), наличие анемии – с уменьшением ОЗ ($r = 0,40$, $p = 0,014$) и ПЗ ($r = 0,38$, $p = 0,023$), а снижение ФВЛЖ – с ФФ ($r = 0,30$, $p = 0,043$). Показатели повседневной физической активности, общего и психического зоровья были выше у пациентов, прошедших химиотерапию по схеме ABVD, что может быть связано с меньшей токсичностью выбранного протокола [47]. При этом сумма баллов по шкалам боли, общей жизнедеятельности, работоспособности и эмоционального фона была больше у пациентов, получивших лечение по протоколам BEACOPP, что, вероятно, обусловлено использованием этой программы у больных с распространенными стадиями заболевания, выраженными симптомами общей интоксикации (В-симптомами), болевым синдромом, быстро исчезающими на

фоне проведения программной ПХТ [161]. Интенсивность болевого синдрома была выше у больных с распространенными стадиями заболевания, чем у пациентов с ранними проявлениями ЛХ. Мы предполагаем, что это связано с вовлечением в опухолевый процесс экстранодальных органов (поражение легких ($n = 15$, 37,5 %), костей ($n = 11$, 27,5 %), костного мозга ($n = 9$, 22,5 %), глубоких мышц спины ($n = 3$, 7,5 %), передней грудной стенки ($n = 7$, 17,5 %), верхней трети бедра ($n = 1$, 0,8 %), плевры ($n = 4$, 10 %), молочных желез ($n = 1$, 0,08 %), почек ($n = 1$, 0,08 %), слюнных желез ($n = 1$, 0,08 %), а также сдавлением конгломератами узлов жизненно важных органов [55; 130].

Полученные нами данные о качестве жизни больных ЛХ до и после проведения программной ПХТ согласуются с результатами других исследований. Так, снижение показателей физического компонента у больных ЛХ связано с течением опухолевого процесса и его стадией, наличием синдрома общей интоксикации и боли [14; 21; 49]. В исследовании Мочкина Н. Е. и соавт. (2014) было продемонстрировано, что показатели качества жизни больных ЛХ имели сниженные значения как физического, так и эмоционального компонента здоровья, в то время как после завершения программной ПХТ, а также проведения ауто-ТПСКК, отмечалось снижение только по шкалам физического компонента. В свою очередь, показатели физического функционирования соответствовали общепопуляционным значениям уже через год после проведения ауто-ТПСКК [12].

Недавно опубликованные результаты исследования качества жизни у больных лимфопролиферативными заболеваниями, включающем пациентов с множественной миеломой, неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом, показали, что снижение эмоционального и физического компонентов здоровья были выявлены у пациентов на этапе постановки диагноза с улучшением некоторых показателей в виде исчезновения или уменьшения выраженности клинических симптомов опухолевого процесса и повышения общего качества жизни после проведения программной ПХТ (в среднем, на 1,94) [246], что соответствует полученным в нашем исследовании данным.

Таким образом, определение качества жизни больных гемобластозами на разных этапах специфической терапии является важной частью лечения и реабилитации больных с опухолями системы кроветворения [14; 38; 130]. Наличие злокачественного онкологического процесса и проведение программной ПХТ влияют на эмоциональное и физическое здоровье пациентов, особенно в молодом и трудоспособном возрасте, стремящихся улучшить свое социальное и профессиональное положение. Своевременная оценка качества жизни больных данной категории поможет сохранить высокий уровень психического и физического здоровья больных, а также оптимальную эффективность проводимой терапии с минимальным риском развития побочных эффектов лечения [132].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программная полихимиотерапия у больных ЛХ является одним из приоритетных направлений в гематологии, и успех в достижении ремиссии заболевания обусловлен своевременно начатой противоопухолевой терапией и строгим соблюдением режима введения цитостатических агентов. Однако, развивающаяся органоспецифическая токсичность применяемых лекарственных средств имеет дозолимитирующий характер и может способствовать развитию тяжелых отдаленных последствий, инвалидизации и ухудшать качество жизни пациентов с ЛХ. Нежелательные явления используемой ПХТ могут стать причиной редуцирования доз применяемых противоопухолевых агентов вплоть до их отмены, что приведет к затягиванию сроков проведения специфической терапии, формированию рефрактерности заболевания и уменьшению выживаемости больных. В настоящее время не существует инструментов для коррекции терапевтического диапазона программной ПХТ без потери эффективности, однако, возможно использовать адекватные схемы и алгоритмы сопроводительной терапии, уменьшая, тем самым, степень нежелательных осложнений. Вместе с тем, по данным литературы, приобретает актуальность поиск предикторов развития токсических эффектов для прицельного прогнозирования развития органной токсичности ПХТ и возможностей ее предотвращения или минимизации. Мы предполагаем, что выявленные нами закономерности формирования гепато- и кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии, а также токсической миелосупрессии могут быть использованы в качестве инструментов оценки и расчета факторов риска нежелательных явлений, ассоциированных с применением программной ПХТ у больных ЛХ.

ВЫВОДЫ

1. Проявления токсического поражения печени нарастают от 1 к 6 курсу полихимиотерапии I линии (с 30 % до 80 % соответственно), при этом гепатотоксичность чаще выявляется у больных лимфомой Ходжкина после проведения курсов ВЕАСОРР в сравнении с АВВД (94,8 % и 33 % соответственно).

2. Суммарная доза этопозида $\geq 487,5$ мг, и циклофосфида $\geq 3009,5$ мг являются статистически значимыми предикторами развития печеночной токсичности у пациентов с лимфомой Ходжкина.

3. Развитие гепатобилиарных осложнений у больных лимфомой Ходжкина после проведения программной полихимиотерапии I линии связано с наличием вариантов нуклеотидной последовательности rs1128503, rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*, а риск кардиотоксичности – с аллелями T генотипов *CYP2D6*10* ($p = 0,006$) и *CYP2C9*2* ($p = 0,027$) и делецией аллеля A в генотипе *CYP2D6*3* ($p = 0,021$).

4. Гиперэкспрессия миРНК-23а-3р, миРНК-148b-3р, миРНК-205-5р, let-7c-5р, миРНК-96-5р, миРНК-150-5р, миРНК-183-5р в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у пациентов с лимфомой Ходжкина имеет прямую корреляционную связь с развитием гепатотоксичности, проявляющейся синдромами цитолиза и холестаза.

5. Уровень экспрессии let-7c-5р, миРНК-185-5р и миРНК-128-3р в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных лимфомой Ходжкина ассоциирован с развитием анемии после перенесенной полихимиотерапии I линии.

6. Качество жизни по шкалам физического функционирования ($p = 0,020$), общего здоровья ($p < 0,001$), жизнедеятельности ($p < 0,001$), социального функционирования ($p < 0,001$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($p = 0,001$) и психического здоровья ($p < 0,001$) статистически значимо ниже у больных лимфомой Ходжкина после

проведенной полихимиотерапии I линии, в сравнении с пациентами в дебюте заболевания, при этом увеличение количества курсов программного лечения связано со снижением показателей физического функционирования ($r = -0,36$, $p = 0,010$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($r = -0,40$, $p = 0,004$), интенсивности телесной боли ($r = -0,43$, $p = 0,002$), общего здоровья ($r = -0,36$, $p = 0,010$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($r = -0,35$, $p = 0,015$). Вместе с тем гепатотоксичность ассоциирована со снижением показателя социального функционирования ($r = -0,35$, $p = 0,04$), анемия – с уменьшением общего здоровья ($r = 0,40$, $p = 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,38$, $p = 0,02$), а снижение фракции выброса левого желудочка сердца – с уменьшением показателя физического функционирования ($r = 0,30$, $p = 0,43$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выделения группы риска развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина в качестве самостоятельных и независимых факторов риска следует использовать определение суммарных доз этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3009,50$ мг.

2. С целью прогнозирования риска развития органотоксических осложнений и персонализации подходов к сопроводительной терапии при проведении программной полихимиотерапии I линии у больных лимфомой Ходжкина следует внедрить в практику лечебных учреждений гематологического профиля определение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с развитием осложнений специфической терапии: определение в дебюте заболевания на этапе до проведения программного лечения экспрессии миРНК-23а-3р, миРНК-148b-3р, миРНК-205-5р, let-7c-5р, миРНК-96-5р, миРНК-150-5р, миРНК-183-5р и вариантов нуклеотидной последовательности rs1128503, rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*.

3. Для выявления факторов риска развития анемии, являющейся следствием токсической миелосупрессии, и оптимизации подходов к сопроводительной терапии необходимо в дебюте заболевания исследовать в опухолевых биоптатах лимфатических узлов уровни экспрессии микроРНК: let-7c-5р, миРНК-185-5р и миРНК-128-3р, что позволит минимизировать токсические осложнения программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина.

4. С целью выделения группы риска развития кардиотоксичности у больных лимфомой Ходжкина на этапе до проведения специфической противоопухолевой терапии I линии целесообразно исследовать варианты нуклеотидной последовательности rs1065852 гена *CYP2D6*10*, гена *CYP2D6*3* и rs1799853 гена *CYP2C9*2* для дальнейшей коррекции алгоритмов сопроводительной терапии.

5. В дебюте заболевания и в динамике проведения программной

полихимиотерапии I линии целесообразно использование опросника SF-36 для оценки основных составляющих физического и психического здоровья с целью ранней реабилитации пациентов с лимфомой Ходжкина, затрагивающей не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
аутоТГСК	аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БРШ	клетки Березовского – Рид – Штернберга
ВГН	верхняя граница нормы
ВДХТ	высокодозная химиотерапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВР ЛД	вертикальный размер левой доли печени
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ДИ 95 %	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
Ж	жизнедеятельность
ЖКБ	желчно-каменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБ	интенсивность телесной боли
КВР ПД	косой вертикальный размер правой доли печени
КЖ	качество жизни
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛТ	лучевая терапия
ЛХ	лимфома Ходжкина
миРНК	микроРНК
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий клинический анализ крови

ОЗ	общее здоровье
ПЗ	психическое здоровье
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РЛ	реактивная лимфаденопатия
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФФ	ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
РЭФ	ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
СОД	суммарная очаговая доза
СФ	социальное функционирование
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка сердца
ФНО-альфа	фактор некроза опухоли-альфа
ФФ	физическое функционирование
ЩЖ	щитовидная железа
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиографическое исследование
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
BEACOPP	циклофосфан, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин
СУР	цитохромы P450
ДНАР	дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин
IGEV	гемзар, ифосфамид, винорелбин, преднизолон
IL-1 β	интерлейкин-1-бета

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алыева, А. А. Лекарственное поражение печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы и медикаментозные подходы к его коррекции / А. А. Алыева, И. Г. Никитин. – DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12952. – Текст : электронный // Лечебное дело. – 2023. – № 1. – С. 52–60. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_53953420_11831643.pdf (дата обращения: 01.08.2024).
2. Арутюнов, А. Т. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени (руководство) / А. Т. Арутюнов, И. О. Иваников, В. Е. Сюткин. – Москва : Принт-Ателье, 2005. – 303 с. – ISBN 5-98107-020-X.
3. Аушев, В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением / В. Н. Аушев // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 1–12.
4. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний / Е. И. Безвуляк, В. А. Башарин, А. В. Епифанцев [и др.]. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49. – Текст : электронный // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 42–49. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42880370_39392220.pdf (дата обращения: 12.07.2024).
5. Войтко, М. С. Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты формирования остеопороза у больных лимфомой ходжкина: специальность 3.1.28 «Гематология и переливание крови»; 3.1.19 «Эндокринология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Войтко Мария Сергеевна ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2021. – 22 с.
6. Гареев, И. Ф. Потенциал использования микроРНК в судебно-медицинской экспертизе / И. Ф. Гареев, О. А. Бейлерли, А. А. Измайлов. – DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-129-140. – Текст : электронный // Бюллетень

сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 129–140. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46710666> (дата обращения: 30.08.2024).

7. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная, М. А. Эль-Хатиб [и др.]. – DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333. – Текст : электронный // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 325–333. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28358439_10196053.pdf (дата обращения: 13.08.2024).

8. Гуляева, Л. Ф. Биологические эффекты токсических соединений : курс лекций / Л. Ф. Гуляева, Р. Х. Райс. – Новосибирск : НГУ, 2005. – 203 с. – ISBN 5-94356-262-1.

9. Даниленко, А. А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Даниленко Анатолий Александрович ; Нац. мед. исследоват. центр радиологии. – Обнинск, 2017. – 52 с.

10. Денисова, Е. Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови / Е. Н. Денисова // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 40–46.

11. Ермолаева, Л. А. Токсическое действие Этопозида на морфофункциональное состояние печени крыс / Л. А. Ермолаева // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № S2. – С. 47.

12. Качество жизни больных лимфомами в разные сроки после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / Н. Е. Мочкин, Д. А. Федоренко, В. Я. Мельниченко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7б № 4. – С. 576–581.

13. Качество жизни больных рефрактерной рецидивирующей лимфомой Ходжкина, получающих терапию брентуксимабом ведотином в условиях реальной клинической практики / Т. И. Ионова, Б. В. Афанасьев, А. А. Амдиев

[и др.] // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. – 2019. – № 33–34. – С. 31–47.

14. Качество жизни больных с рецидивирующей и рефрактерной лимфомой Ходжкина, получающих терапию ниволумабом в реальной клинической практике / Т. И. Ионова, К. В. Лепик, Н. Б. Михайлова [и др.] // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. – 2020. – № 35–36. – С. 16–32.

15. Клинико-функциональные изменения бронхолегочной системы у больных лимфомой Ходжкина / Ю. Н. Обгольц, Л. М. Куделя, Л. Д. Сидорова, Т. И. Поспелова // J. Siberian Med. Sci. – 2013. – № 4. – URL: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1046 (дата обращения: 25.08.2023).

16. Клиническая фармакология : учебник для мед. вузов / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев [и др.]. – 4-е изд., перераб.и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с. – ISBN 978-5-9704-0626-7.

17. Кобылов, О. Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) / О. Р. Кобылов // Вестник науки и образования. – 2019. – Т. 71, № 17 – С. 68–72.

18. Куркумов, И. А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний / И. А. Куркумов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 60–67.

19. Ларионова, В. Б. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови / В. Б. Ларионова, А. В. Снеговой // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 65–81.

20. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов / В. Т. Ивашкин, К. Л. Райхельсон, Л. К. Пальгова [и др.] // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 80–94.

21. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации / Е. А. Демина, Г. С. Тумян, Т. Н. Моисеева [и др.]. – DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132. –

Текст : электронный // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 6–33. – URL: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/34876/23268> (дата обращения: 14.07.2024).

22. Малевич, О. Б. Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга / О. Б. Малевич. – DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88. – Текст : электронный // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2015. – № 2. – URL: <https://journal.nodgo.org/jour/article/view/106> (дата обращения: 01.04.2024).

23. МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, Ю. А. Веряскина, С. Е. Титов [и др.] // J. Siberian Med. Sci. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 64–76.

24. Микуляк, Н. И. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доксорубина и мексидола / Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1 (37). – С. 101–103.

25. Нельсон, Д. Л. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. ; под ред. А. А. Богданова, С. Н. Кочеткова. – 3-е изд., испр. – Москва : Лаборатория знаний, 2017. – 636 с. – ISBN 978-5-00101-015-9.

26. Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств – перспектива использования в клинической практике / В. В. Смирнов, Е. А. Егоренков, Л. М. Красных [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2016. – № 4. – С. 28–32.

27. Особенности использования противоопухолевых лекарственных препаратов при лечении рака молочной железы. Шаблоны процедурных листов : учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е. В. Ткаченко, В.А.Клюге,

Ю.В.Алексеева [и др.]. – Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 380 с.

28. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения / И. О. Иваников, Н. Н. Виноградова, О. П. Крашенков [и др.]. – DOI: 10.17116/dokgastro202090417. – Текст : электронный // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 7–15. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44461047_27867562.pdf (дата обращения: 26.06.2024).

29. Оценка риска вторых опухолей у больных лимфогранулематозом / Н. В. Данилова, М. И. Спектор, Е. В. Старикова [и др.] // Материалы 6-й Российской онкологической конференции (Москва, 26–28 нояб. 2002 г.). – Москва, 2002. – С. 147.

30. Полиморфные варианты генов биотрансформации ксенобиотиков и репарации ДНК как маркеры предрасположенности к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря / С. М. Измайлова, Л. З. Ахмадишина, А. А. Измайлов [и др.] // Биомика. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 54–67.

31. 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) / И. В. Пономаренко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 1 – С. 4–21.

32. Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами / Е. И. Емелина, К. В. Шуйкова, Г. Е. Гендлин [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – Т. 2, Т№ 2. – С. 152–160.

33. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М. В. Вицень, Ф. Т. Агеев, М. Ю. Гиляров [и др.]. – DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41. – Текст : электронный // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-2. –

С. 78–98. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47989457_38961007.pdf (дата обращения: 12.08.2024).

34. Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии / В. В. Базарный, О. П. Ковтун, О. В. Корякина [и др.]. – DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-038. – Текст : электронный // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 5. – С. 295–303. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49878009_16676614.pdf (дата обращения: 13.08.2024).

35. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения / И. В. Пылова, Е. А. Демина, Р. Г. Шмаков, Е. Е. Перилова // Онкогематология. – 2006. – № 1–2. – С. 113–120.

36. Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2B6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина / В. А. Вавилин, О. Б. Горева, Я. Ю. Шебуняева [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2024. – № 1. – С. 31–43.

37. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450, а также генов GSTP1 и MDR1 в развитии токсических осложнений при проведении программной противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, О. Б. Горева, М. С. Войтко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 141–153.

38. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Рос. проф. о-во онкогематологов; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ; Нац. гематол. о-во; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – Москва : Буки Веди, 2018. – 470 с. – URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> (дата обращения: 14.07.2024). – Текст : электронный.

39. Свердлов, Е. Д. Очерки современной молекулярной генетики / Е. Д. Свердлов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1995. – № 2. – С. 3–15.

40. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента – в клинику / Т. А. Богуш, Е. А. Богуш, Л. А. Дурнов, А. Б. Сыркин // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 37–42.

41. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г. Никитин, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 145–154.

42. Сюткин, В. Е. Возможности антибактериальной терапии при хронических заболеваниях печени и гепатотоксичность антибактериальных препаратов / В. Е. Сюткин, И. О. Иваников // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2005. – № 1. – С. 35–38.

43. Ткаченко, П. Е. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией / П. Е. Ткаченко, В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. – DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40. – Текст : электронный // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3s2-2. – С. 52–65. –

URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/791> (дата обращения: 23.04.2024).

44. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов / Г. И. Непомнящих, Г. А. Дюбанова, Д. Л. Непомнящих [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2008. – № 6. – С. 86–92.

45. Частота встречаемости и клиническая картина лекарственно-индуцированных поражений легких у онкогематологических пациентов / В. Р. Янбухтина, И. С. Зюзгин, Т. В. Шнейдер [и др.]. – DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12421. – Текст : электронный // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 26–32. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48576893_46729714.pdf (дата обращения: 11.07.2024).

46. Шибуняева, Я. Ю. Оценка качества жизни больных лимфомой

Ходжкина в дебюте заболевания и после перенесенной химиолучевой терапии / Я. Ю. Шебуняева, И. Н. Нечунаева, Е. В. Воронцова // J. Siberian Med. Sci. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 54–66.

47. Эффективность и токсичность программ MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый у первичных больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / Л. В. Филатова, А. А. Плотникова, М. Л. Гершанович, Т. Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59б № 2. – С. 59–65.

48. A systematic evaluation of microRNAs in regulating human hepatic CYP2E1 / Y. Wang, D. Yu, W. H. Tolleson [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.020. – Text : electronic // Biochem. Pharmacol. – 2017. – Vol. 138. – P. 174–184. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438567/> (date of access: 21.08.2024).

49. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma / M. Raut, G. Singh, I. Hiscock [et al.]. – DOI: 10.1080/17474086.2022.2080050. – Text : electronic // Expert Rev. Hematol. – 2022. – Vol. 15, N 7. – P. 607–617. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794714/> (date of access: 21.08.2024).

50. ABCB1 gene polymorphisms and response to chemotherapy in breast cancer patients: A meta-analysis / A. Madrid-Paredes, M. Cañadas-Garre, A. Sánchez-Pozo. – [et al.]. – DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.004. – Text : electronic // Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 26, N 4. – P. 473–482. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113667/> (date of access: 25.06.2024).

51. Abnormal miR-214/A20 expression might play a role in T cell activation in patients with aplastic anemia / Z. Yu, C. Chen, Y. Xiao [et al.]. – DOI: 10.1097/BS9.0000000000000053. – Text : electronic // Blood Sci. – 2020. – Vol. 2, N 3. – P. 100–105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402824/> (date of access: 30.08.2024).

52. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial / M. Federico, S. Luminari, E. Iannitto

[et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0910. – Text : electronic // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 5. – P. 805–811. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124807/> (date of access: 12.08.2024).

53. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis / M. M. Abdel-Daim, O. E. Kilany, H. A. Khalifa, A. A. M. Ahmed // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2017. – Vol. 80, N 4. – P. 745–753.

54. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice / C. W. Wang, I. A. C. Preclaro, W. H. Lin, W. H. Chung. – DOI: 10.3389/fphar.2022.886377. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – P. 886377. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35548363/> (date of access: 16.08.2024).

55. Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. M. Ansell. – DOI: 10.1002/ajh.25856. – Text : electronic // Am. J. Hematol. – 2020. – Vol. 95, N 8. – P. 978–989. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384177/> (date of access: 14.07.2024).

56. Anthracycline-induced cardiotoxicity / R. Hrdina, V. Gersl, I. Klimtová [et al.] // Acta Medica. – 2000. – Vol. 43, N 3. – P. 75–82.

57. Antiangiogenetic chemotherapeutic agents: characterization in comparison to their tumor growth inhibition in human renal cell carcinoma models / M. Schirner, J. Hoffmann, A. Menrad, M. R. Schneider // Clin. Cancer. Res. – 1998. – Vol. 4, N 5. – P. 1331–1336.

58. Anti-Liver Fibrosis Role of miRNA-96-5p via Targeting FN1 and Inhibiting ECM-Receptor Interaction Pathway / Y. Zhang, T. Gu, S. Xu [et al.]. – DOI: 10.1007/s12010-023-04385-1. – Text : electronic // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2023. – Vol. 195, N 11. – P. 6840-6855. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36943602/> (date of access: 30.08.2024).

59. Arafa, M. H. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and

hepatotoxicity / M. H. Arafa, H. H. Atteia. – DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.019. – Text : electronic // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2018. – Vol. 346. – P. 37–44. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555325/> (date of access: 30.08.2024).

60. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy / A. Molassiotis, H. L. Cheng, V. Lopez [et al.]. – DOI: 10.1186/s12885-019-5302-4. – Text : electronic // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 132. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30736741/> (date of access: 12.08.2024).

61. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review / M. L. Madsen, H. Due, N. Ejskjær [et al.]. – DOI: 10.1007/s00280-019-03884-5. – Text : electronic // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2019. – Vol. 84, N 3. – P. 471–485. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31214762/> (date of access: 13.08.2024).

62. Association between gene polymorphisms in the cyclophosphamide metabolism pathway with complications after haploidentical hematopoietics tem cell transplantation / P. Muñoz, C. Andrés-Zayas, D. Carbonell [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1002959. – Text : electronic // FrontImmunol. – 2022. – Vol. 23, N 13. – P. 1002959. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211438/> (date of access: 13.08.2024).

63. Association between the genetic polymorphisms of the pharmacokinetics of anthracycline drug and myelosuppression in a patient with breast cancer with anthracycline-based chemotherapy / L. Cui, J. Huang, Y. Zhan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119392. – Text : electronic // Life Sci. – 2021. – Vol. 276. – P. 119392. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774021/> (date of access: 16.08.2024).

64. Association of cyclophosphamide pharmacokinetics to polymorphic cytochrome P450 2C19 / R. Timm, R. Kaiser, J. Lötsch [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.tpj.6500330. – Text : electronic // Pharmacogenomics J. – 2005. –

Vol. 5, N 6. – P. 365–373. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116487/> (date of access: 13.08.2024).

65. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stemcell transplantation for patients with leukemia / V. Rocha, R. Porcher, J. F. Fernandes [et al.]. – DOI: 10.1038/leu.2008.323. – Text : electronic // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, N 3. – P. 545–556. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005482/> (date of access: 19.08.2024).

66. Association of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP2D6 with gefitinib-induced toxicities / W. C. Kwok, D. C. L. Lam, M. Sau [et al.]. – DOI: 10.1097/CAD.0000000000001360. – Text : electronic // *Anticancer Drugs*. – 2022. – Vol. 33, N 10. – P. 1139–1144. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946566/> (date of access: 16.08.2024).

67. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia / O. Landgren, E. A. Engels, R. M. Pfeiffer [et al.]. – DOI: 10.1093/jnci/djj361. – Text : electronic // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98, N 18. – P. 1321–1330. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985251/> (date of access: 11.07.2024).

68. Bahirwani, R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents / R. Bahirwani, K. R. Reddy. – DOI: 10.1055/s-0034-1375957. – Text : electronic // *Semin. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 162–171. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879981/> (date of access: 13.08.2024).

69. Bakogeorgos, M. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M. Bakogeorgos, V. Georgoulas. – DOI: 10.1080/14737140.2017.1374856. – Text : electronic // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2017. – Vol. 17, N 11. – P. 1045–1060. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868935/> (date of access: 13.08.2024).

70. Bartel, D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D. P. Bartel. – DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. – Text : electronic // *Cell*. –

2004. – Vol. 116, N 2. – P. 281–297. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744438/> (date of access: 19.08.2024).
71. Biological Activity and Stability of Aeruginosamides from Cyanobacteria / M. Cegłowska, P. Kwiecień, K. Szubert [et al.]. – DOI: 10.3390/md20020093. – Text : electronic // Mar. Drugs. – 2022. – Vol. 20, N 2. – P. 93. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200623/> (date of access: 21.08.2024).
72. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions / C. Lees, C. Keane, M. K. Gandhi, J. Gunawardana. – DOI: 10.1111/bjh.15778. – Text : electronic // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 185, N 1. – P. 25–41. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740662/> (date of access: 21.06.2024).
73. Bioprinted constructs that simulate nerve-bone crosstalk to improve microenvironment for bone repair / T. Wang, W. Li, Y. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.013. – Text : electronic // Bioact. Mater. – 2023. – Vol. 27. – P. 377–393. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122897/> (date of access: 21.08.2024).
74. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin`s lymphoma / W. G. Martin, K. M. Ristow, T. M. Habermann [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243. – Text : electronic // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 30. – P. 7614–7620. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16186594/> (date of access: 11.07.2024).
75. Bleomycin use in the treatment of Hodgkin lymphoma (HL): toxicity and outcomes in the modern era / K. Taparra, H. Liu, M. Y. Polley [et al.]. – DOI: 10.1080/10428194.2019.1663419. – Text : electronic // Leuk. Lymphoma. – 2020. – Vol. 61, N 2. – P. 298–308. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517559/> (date of access: 11.07.2024).
76. Bleomycin-Induced Lung Toxicity in Hodgkin's Lymphoma: Risk Factors in the Positron Emission Tomography Era / S. Jennane, M. Ababou, M. El Haddad [et al.]. – DOI: 10.7759/cureus.23993. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14,

N 4. – P. e23993. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35419251/> (date of access: 11.07.2024).

77. Bone marrow mesenchymal stem cells-secreted exosomal microRNA-205-5p exerts inhibitory effect on the progression of liver cancer through regulating CDKL3 / Q. Sun, X. Zhang, Z. Tan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.prp.2021.153549. – Text : electronic // *Pathol. Res. Pract.* – 2021. – Vol. 225. – P. 153549. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34329837/> (date of access: 30.08.2024).

78. Cai, Q. Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment / Q. Cai, Y. Fang, K. H. Young // *Transl. Oncol.* – 2019. – Vol. 12, N 3. – P. 523–538.

79. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence / P. D. Poorvu, A. L. Frazier, A. M. Feraco [et al.]. – DOI: 10.1093/jncics/pkz008. – Text : electronic // *JNCI Cancer Spectr.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360893/> (date of access: 14.07.2024).

80. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin--an updated overview / J. Bohlius, O. Weingart, S. Trelle, A. Engert. – DOI: 10.1038/ncponc0451. – Text : electronic // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 152–164. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520805/> (date of access: 12.08.2024).

81. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, N 7. – P. 155–166.

82. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study / X. Wang, C. L. Sun, A. Quiñones-Lombraña [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4550. – Text : electronic // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 8. – P. 863–870. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811534/> (date of access: 11.08.2024).

83. Characterization of drug transport by the human multi drug resistance protein 3 (ABCC3) / N. Zelcer, T. Saeki, G. Reid [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 49. – P. 46400–46407.

84. Choudhuri, S. Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters / S. Choudhuri, C. D. Klaassen. – DOI: 10.1080/10915810600746023. – Text : electronic // Int. J. Toxicol. – 2006. – Vol. 25, N 4. – P. 231–259. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815813/> (date of access: 16.08.2024).

85. Chromosomal Instability in Hodgkin Lymphoma: An In-Depth Review and Perspectives / C. Cuceu, W. M. Hempel, L. Sabatier [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers10040091. – Text : electronic // Cancers (Basel). – 2018. – Vol. 10, N 4. – P. 91. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587466/> (date of access: 11.07.2024).

86. CircCHD2/miR-200b-3p/HLF Axis Promotes Liver Cirrhosis / P. Hu, J. Guo, B. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022041823. – Text : electronic // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2022. – Vol. 41, N 4. – P. 1–10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36374958/> (date of access: 30.08.2024).

87. Circulating miRNAs as Biomarkers for CYP2B6 Enzyme Activity / J. Ipe, R. Li, I. F. Metzger [et al.]. – DOI: 10.1002/cpt.2018. – Text : electronic // Clin. Pharmacol. Ther. – 2021. – Vol. 109, N 2. – P. 485–493. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772362/> (date of access: 21.08.2024).

88. Classical Hodgkin lymphoma masquerading as chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report / M. Pham, S. Ressler, A. Rosenthal, K. Kelemen. – DOI: 10.1186/s13256-017-1224-4. – Text : electronic // J. Med. Case Rep. – 2017. – Vol. 11, N 1. – P. 45. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212666/> (date of access: 10.08.2024).

89. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma / N. Skoetz, A. Will, I. Monsef [et al.]. – DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. – Text : electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 5, N 5. – P. CD007941. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541603/> (date of access: 30.08.2024).

90. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions / T. Umezu, K. Tsuneyama, K. Kanekura [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-020-78500-1. – Text : electronic // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 21766. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303811/> (date of access: 21.08.2024).

91. CYP3A4*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? / T. A. M. Mulder, R. A. G. van Eerden, M. de With [et al.]. – DOI: 10.3389/fgene.2021.711943. – Text : electronic // *Front. Genet.* – 2021. – Vol. 12. – P. 711943. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306041/> (date of access: 19.08.2024).

92. Cytochrome P450 2B6*5 increases relapse after cyclophosphamide-containing conditioning and autologous transplantation for lymphoma / V. Bachanova, R. Shanley, F. Malik [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.001. – Text : electronic // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, N 5. – P. 944–948. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677220/> (date of access: 19.08.2024).

93. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is associated with an increased treatment-related mortality in patients undergoing allogeneic transplantation / A. H. Elmaagacli, M. Koldehoff, N. K. Steckel [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705786. – Text : electronic // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 40, N 7. – P. 659–664. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680025/> (date of access: 19.08.2024).

94. Danan, G. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update / G. Danan, R. Teschke. – DOI: 10.3390/ijms17010014. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 14. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712744/> (date of access: 26.06.2024).

95. Danielson, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans / P. B. Danielson // *Curr. Drug Metab.* – 2002 – Vol. 3, N 6 – P. 561–597.

96. Dexmedetomidine attenuates acute stress-induced liver injury in rats by regulating the miR-34a-5p/ROS/JNK/p38 signaling pathway / D. Li, J. Qian, J. Li [et al.]. – DOI: 10.2131/jts.47.169. – Text : electronic // *J. Toxicol. Sci.* – 2022. –

Vol. 47, N 5. – P. 169–181. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35527005/> (date of access: 30.08.2024).

97. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era / H. W. Wang, J. P. Balakrishna, S. Pittaluga, E. S. Jaffe. – DOI: 10.1111/bjh.15614. – Text : electronic // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 184, N 1. – P. 45–59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407610/> (date of access: 11.07.2024).

98. Discovery of miRNA and target signal molecules involved in inhibition of chlorogenic acid on N-acetyl-p-aminophenol-induced hepatotoxicity based on microRNA array / H. Zhang, X. N. Gu, M. J. Wei, L. L. Ji. – DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20221017.401. – Text : electronic // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2023. – Vol. 48, N 4. – P. 1014–1022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872272/> (date of access: 21.08.2024).

99. Dorr, R. T. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics / R. T. Dorr // Semin. Oncol. – 1992. – Vol. 9, Suppl. 5. – P. 3–8.

100. Downregulation of miR-451 in cholangiocarcinoma help the diagnosis and promotes tumor progression / D. Guo, Q. Wang, J. Huang [et al.]. – DOI: 10.1186/s12860-022-00445-2. – Text : electronic // BMC Mol. Cell Biol. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 46. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36352360/> (date of access: 30.08.2024).

101. Doxorubicin pharmacokinetics: Macromolecule binding, metabolism, and excretion in the context of a physiologic model / D. L. Gustafson, J. C. Rastatter, T. Colombo, M. E. Long // J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91, N 6. – P. 1488–1501.

102. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment / G. A. Kullak-Ublick, R. J. Andrade, M. Merz [et al.]. – DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369. – Text : electronic // Gut. – 2017. – Vol. 66, N 6. – P. 1154–1164. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341748/> (date of access: 11.07.2024).

103. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury / R. J. Andrade, G. P. Aithal, E. S. Björnsson [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

– Text : electronic // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70, N 6. – P. 1222–1261. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926241/> (date of access: 11.07.2024).

104. Effect of miR-183-5p on Cholestatic Liver Fibrosis by Regulating Fork Head Box Protein O1 Expression / Y. Wang, B. Chen, C. Xiao [et al.]. – DOI: 10.3389/fphys.2021.737313. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 737313. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34867446/> (date of access: 30.08.2024).

105. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients / J. L. Renbarger, K. C. McCammack, C. E. Rouse, S. D. Hall // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50, N 4. – P. 769–771.

106. Effect of UGT1A1, CYP3A and CES Activities on the Pharmacokinetics of Irinotecan and its Metabolites in Patients with UGT1A1 Gene Polymorphisms / A. Yokokawa, S. Kaneko, S. Endo [et al.]. – DOI: 10.1007/s13318-021-00675-3. – Text : electronic // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 46, N 2. – P. 317–324. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619631/> (date of access: 16.08.2024).

107. Effects of dihydrotestosterone on osteoblast activity in curdlan-administered SKG mice and osteoprogenitor cells in patients with ankylosing spondylitis / S. Jo, E. J. Lee, B. Nam [et al.]. – DOI: 10.1186/s13075-020-02217-9. – Text : electronic // *Arthritis Res. Ther.* – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448352/> (date of access: 12.08.2024).

108. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study / A. Amraee, M. R. Evazi, M. Shakeri [et al.]. – DOI: 10.1007/s12094-018-02032-4. – Text : electronic // *Clin. Transl. Oncol.* – 2019. – Vol. 21, N 8. – P. 1093–1103. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739242/> (date of access: 21.06.2024).

109. Emadi, A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary / A. Emadi, R. J. Jones, R. A. Brodsky. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146. – Text : electronic //

Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 6, N 11. – P. 638–647. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786984/> (date of access: 13.08.2024).

110. Endocrine late effects in survivors of cancer in adolescence and young adulthood: a danish population-based cohort study / M. V. Jensen, K. Rugbjerg, S. de Fine Licht [et al.]. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0349. – Text : electronic // JAMA Netw. Open. – 2018. – Vol. 1, N 2. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2686037> (date of access: 29.05.2024).

111. Etoposide pathway / J. Yang, A. Bogni, E. G. Schuetz [et al.]. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832e0e7f. – Text : electronic // Pharmacogenet. Genomics. – 2009. – Vol. 19, N 7. – P. 552–553. – URL: <https://go.drugbank.com/articles/A184778> (date of access: 13.08.2024).

112. Extranodale Manifestation klassischer Hodgkin-Lymphome im HNO-Bereich / H. U. Völker, E. Becker, H. K. Müller-Hermelink, M. Scheich. – DOI: 10.1007/s00106-019-00781-4. – Text : electronic // HNO. – 2020. – Vol. 68, N 1. – P. 32–39. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712877/> (date of access: 10.08.2024).

113. Fertility preservation in Hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: an important step forward from the chemotherapy era / A. Traila, D. Dima, P. Achimas-Cadariu, R. Micu. – DOI: 10.2147/CMAR.S154819. – Text : electronic // Cancer Manag. Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 1517–1526. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942153/> (date of access: 12.08.2024).

114. Franczyk, B. Pharmacogenetics of Drugs Used in the Treatment of Cancers / B. Franczyk, J. Rysz, A. Gluba-Brzózka. – DOI: 10.3390/genes13020311. – Text : electronic // Genes (Basel). – 2022. – Vol. 13, N 2. – P. 311. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205356/> (date of access: 16.08.2024).

115. Frequency of Important CYP450 Enzyme Gene Polymorphisms in the Iranian Population in Comparison with Other Major Populations: A Comprehensive Review of the Human Data / N. Neyshaburinezhad, H. Ghasim, M. Rouini [et al.]. – DOI: 10.3390/jpm11080804. – Text : electronic // J. Pers. Med. – 2021. – Vol. 11, N 8.

– P. 804. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34442448/> (date of access: 16.08.2024).

116. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia / G. A. Calin, C. D. Dumitru, M. Shimizu // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99, N 24. – P. 15524–15529.

117. Function-altering SNPs in the human multi drug transporter gene ABCB1 identified using a *Saccharomyces*-based assay / H. Jeong, I. Herskowitz, D. L. Kroetz, J. Rine. – DOI: 10.1371/journal.pgen.0030039. – Text : electronic // *PLoS Genet.* – 2007. – Vol. 3, N 3. – P. e39. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352537/> (date of access: 25.06.2024).

118. Gaut, D. Hematopoietic stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: a review of the literature / D. Gaut, G. J. Schiller // *Int. J. Hematol.* – 2019. – Vol. 109, N 3. – P. 260–277.

119. Genetic and Epigenetic Basis of Drug-Induced Liver Injury / S. Singh, P. V. S. N. K. Kumar, J. P. Kumar [et al.]. – DOI: 10.1055/a-2097-0531. – Text : electronic // *Semin. Liver Dis.* – 2023. – Vol. 43, N 2. – P. 163–175. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37225145/> (date of access: 19.08.2024).

120. Genotype and phenotype of glutathione S-transferase class mu isoenzymes mu and psi in lung cancer patients and controls / J. Brockmöller, R. Kerb, N. Drakoulis [et al.] // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53, N 5. – P. 1004–1011.

121. Gilchrist, L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients / L. Gilchrist. – DOI: 10.1016/j.spen.2012.02.011. – Text : electronic // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 9–17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22641071/> (date of access: 13.08.2024).

122. Ginckels, P. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Diseases and Cancer: Role of Non-coding RNAs / P. Ginckels, P. Holvoet // *Yale J. Biol. Med.* – 2022. – Vol. 95, N 1. – P. 129–152.

123. Glucuronidation of etoposide in human liver microsomes is specifically catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 / Y. Watanabe, M. Nakajima, N. Ohashi [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2003. – Vol. 31, N 5. – P. 589–595.

124. Glutathione s-transferase A1 polymorphisms and acute graft-vs.-host disease in HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / I. Kim, B. Keam, K. H. Lee [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00624.x. – Text : electronic // Clin. Transplant. – 2007. – Vol. 21, N 2. – P. 207–213. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425746/> (date of access: 19.08.2024).

125. Gonadal Function Recovery and Fertility in Women Treated with Chemo- and/or Radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin Lymphoma / G. Gini, O. Annibaldi, D. Lupasco [et al.]. – DOI: 10.1159/000499535. – Text : electronic // Chemotherapy. – 2019. – Vol. 64, N 1. – P. 36–41. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117081/> (date of access: 14.07.2024).

126. Gregus, Z. Mechanisms of Toxicity / Z. Gregus // Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons / ed. C. D. Klaassen. – New York : McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2017. – P. 49–122.

127. Hanlon, K. Investigating the targets of MIR-15a and MIR-16-1 in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) / K. Hanlon, C. E. Rudin, L. W. Harries // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 9. – P. e7169.

128. Harel, S. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma / S. Harel, C. Fermé, C. Poirot. – DOI: 10.3324/haematol.2011.045856. – Text : electronic // Haematologica. – 2011. – Vol. 96, N 11. – P. 1692–1699. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828120/> (date of access: 12.08.2024).

129. Hartmann, K. Thyroid disorders in the oncology patient / K. Hartmann. – DOI: 10.6004/jadpro.2015.6.2.2. – Text : electronic // J. Adv. Pract. Oncol. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 99–106. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649243/> (date of access: 29.05.2024)

130. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group / S. Kreissl, H. Müller, H. Goergen [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.19.03160. – Text : electronic // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, N 25. – P. 2839–2848. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574114/> (date of access: 30.08.2024).

131. High dose methotrexate in adult Egyptian patients with hematological malignancies: impact of ABCB1 3435C>T rs1045642 and MTHFR 677C>T rs1801133 polymorphisms on toxicities and delayed elimination / A. I. M. Ebid, A. Hossam, M. M. El Gammal [et al.]. – DOI: 10.1080/1120009X.2021.2009723. – Text : electronic // J. Chemother. – 2022. – Vol. 34, N 6. – P. 381–390. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895107/> (date of access: 16.08.2024).

132. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† / D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. Andre´ [et al.]. – DOI: 10.1093/annonc/mdy080. – Text : electronic // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, suppl. 4. – P. 19–29. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185243/> (date of access: 21.06.2024).

133. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity / V. Krasniqi, A. Dimovski, I. K. Domjanović [et al.]. – DOI: 10.1515/aiht-2016-67-2754. – Text : electronic // Arh. Hig. Rada Toksikol. – 2016. – Vol. 67, N 1. – P. 1–8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092633/> (date of access: 30.08.2024).

134. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism / S. Pemble, K. R. Schroeder, S. R. Spencer [et al.]. – DOI: 10.1042/bj3000271. – Text : electronic // Biochem. J. – 1994. – Vol. 300, Pt. 1. – P. 271–276. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8198545/> (date of access: 16.08.2024).

135. Hwang, H. Determinants of Functional MicroRNA Targeting / H. Hwang, H. R. Chang, D. Baek. – DOI: 10.14348/molcells.2023.2157. – Text : electronic // Mol. Cells. – 2023. – Vol. 46, N 1. – P. 21–32. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36697234/> (date of access: 19.08.2024).

136. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer / L. W. Harries, M. J. Stubbins, D. Forman [et al.]. – DOI: 10.1093/carcin/18.4.641. –

Text : electronic // *Carcinogenesis*. – 1997. – Vol. 18, N 4. – P. 641–644. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111193/> (date of access: 17.08.2024).

137. Ieiri, I. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications / I. Ieiri, H. Takane, K. Otsubo. – DOI: 10.2165/00003088-200443090-00001. – Text : electronic // *Clin. Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 43, N 9. – P. 553–576. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217301/> (date of access: 16.08.2024).

138. Impact of genetic polymorphisms of drug transporters *ABCB1* and *ABCG2* and regulators of xenobiotic transport and metabolism *PXR* and *CAR* on clinical efficacy of dasatinib in chronic myeloid leukemia / A. M. Madejczyk, F. Canzian, J. Góra-Tybor [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2022.952640. – Text : electronic // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 952640. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36212403/> (date of access: 19.08.2024).

139. Improved purification of hematopoietic stem cells based on their elevated aldehyde dehydrogenase activity / O. Christ, K. Lucke, S. Imren [et al.]. – DOI: 10.3324/haematol.11366. – Text : electronic // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, N 9. – P. 1165–1172. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666374/> (date of access: 12.07.2024).

140. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Barroso-Sousa, W. T. Barry, A. C. Garrido-Castro [et al.]. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064. – Text : electronic // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 173–182. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973656/> (date of access: 14.07.2024).

141. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Egbelakin, M. J. Ferguson, E. A. MacGill [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2011. – Vol. 56, N 3. – P. 361–367.

142. Induction of cyclophosphamide-resistance by aldehyde-dehydrogenase gene transfer / M. Magni, S. Shammah, R. Schiró [et al.]. – DOI: 10.1182/blood.V87.3.1097.bloodjournal8731097. – Text : electronic // *Blood*. –

1996. – Vol. 87, N 3. – P. 1097–1103. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562935/> (date of access: 12.07.2024).

143. Inflammatory signaling on cytochrome P450-mediated drug metabolism in hepatocytes / X. Wang, J. Rao, Z. Tan [et al.]. – DOI: 10.3389/fphar.2022.1043836. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1043836. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353494/> (date of access: 16.08.2024).

144. Influence of genetic polymorphisms in CYP3A4, CYP3A5, GSTP1, GSTM1, GSTT1 and MDR1 genes on survival and therapy-related toxicity in multiple myeloma / C. Schilthuisen, A. Broyl, B. van der Holt [et al.]. – DOI: 10.3324/haematol.10618. – Text : electronic // Haematologica. – 2007. – Vol. 92, N 2. – P. 277–278. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296590/> (date of access: 19.08.2024).

145. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide / J. Bray, J. Sludden, M. J. Griffin [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6605587. – Text : electronic // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102, N 6. – P. 1003–1009. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179710/> (date of access: 21.06.2024).

146. Ingelman-Sundberg, M. Cytochrome P450 polymorphism: From evolution to clinical use / M. Ingelman-Sundberg. – DOI: 10.1016/bs.apha.2022.04.004. – Text : electronic // Adv. Pharmacol. – 2022. – Vol. 95. – P. 393–416. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953162/> (date of access: 19.08.2024).

147. Interaction of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-doxorubicin conjugates with human liver microsomal cytochromes P450: comparison with free doxorubicin / V. Masek, E. Anzenbacherova, T. Etrych [et al.]. – DOI: 10.1124/dmd.110.037986. – Text : electronic // Drug Metab. Dispos. Sep. – 2011. – Vol. 39, N 9. – P. 1704–1710. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642392/> (date of access: 12.08.2024).

148. Intermediate Molecular Phenotypes to Identify Genetic Markers of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Risk / A. Gómez-Vecino, R. Corchado-Cobos, A. Blanco-Gómez [et al.]. – DOI: 10.3390/cells12151956. – Text : electronic // Cells. –

2023. – Vol. 12, N 15. – P. 1956. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37566035/> (date of access: 16.08.2024).

149. Jaggi, A. S. Mechanism in cancer-chemotherapeutic drug-induced peripheral neuropathy / A. S. Jaggi, N. Singh // *Toxicology*. – 2012. – Vol. 291, N 1–3. – P. 1–9.

150. Jang, J. H. The role of microRNAs in cell death pathways / J. H. Jang, T. J. Lee // *Yeungnam Univ. J. Med.* – 2021. – Vol. 38, N 2. – P. 107–117.

151. Justiz Vaillant, A. A. Lymphoproliferative Disorders / A. A. Justiz Vaillant, C. M. Stang // *StatPearls* [website]. – 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725847/> (date of access: 14.07.2024). – Text : electronic.

152. Kaseb, H. Lymphoproliferative Disorders / H. Kaseb, H. M. Babiker, C. Doerr // *StatPearls* [website]. – 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568807/> (date of access: 24.08.2024). – Text : electronic.

153. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism / X. Zhuo, N. Zheng, C. A. Felix, I. A. Blair // *Drug Metab. Dispos.* – 2004. – Vol. 32, N 9. – P. 993–1000.

154. Kinetics of Cyclophosphamide Metabolism in Humans, Dogs, Cats, and Mice and Relationship to Cytotoxic Activity and Pharmacokinetics / D. A. Ramirez, K. P. Collins, A. E. Aradi [et al.] // *Drug Metabol. Dispos. March.* – 2019. – Vol. 47, N 3. – P. 257–268.

155. Kovács, E. R. Epigenetic effects affecting etoposide distribution and metabolism in the human body / E. R. Kovács, S. Tóth, D. J. Erdélyi. – DOI: 10.1556/650.2018.31162. – Text : electronic // *Orv. Hetil.* – 2018. – Vol. 159, N 32. – P. 1295–1302. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078355/> (date of access: 13.08.2024).

156. Kugler, N. UM. MiR-155 and other microRNAs downregulate drug metabolizing cytochromes P450 in inflammation / N. Kugler, K. Klein, U. M. Zanger. – DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113725. – Text : electronic // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. –

Vol. 171. – P. 113725. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758923/> (date of access: 21.08.2024).

157. LINC00152 Drives a Competing Endogenous RNA Network in Human Hepatocellular Carcinoma / R. Pellegrino, M. Castoldi, F. Ticconi [et al.]. – DOI: 10.3390/cells11091528. – Text : electronic // Cells. – 2022. – Vol. 11, N 9. – P. 1528. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563834/> (date of access: 21.08.2024).

158. Long non-coding RNA HAGLROS facilitates tumorigenesis and progression in hepatocellular carcinoma by sponging miR-26b-5p to up-regulate karyopherin $\alpha 2$ (KPNA2) and inactivate p53 signaling / G. Tang, H. Zhao, Z. Xie [et al.]. – DOI: 10.1080/21655979.2022.2049472. – Text : electronic // Bioengineered. – 2022. – Vol. 13, N 3. – P. 7829–7846. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291921/> (date of access: 21.08.2024).

159. Long, L. Role of cytochrome P450 isoenzymes in metabolism of O(6)-benzylguanine: implications for dacarbazine activation / L. Long, M. E. Dolan // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, N 12. – P. 4239–4244.

160. Low dose vincristine-induced severe polyneuropathy in a Hodgkin lymphoma patient: a case report (vincristine-induced severe polyneuropathy) / T. Cil, A. Altintas, Y. Tamam [et al.]. – DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b530ad. – Text : electronic // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2009. – Vol. 31, N 10. – P. 78–789. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770686/> (date of access: 12.08.2024).

161. Lyapichev, K. A. Unusual presentation of classic Hodgkin lymphoma / K. A. Lyapichev, M. J. You // Blood. – 2019. – Vol. 133, N 5. – P. 502.

162. Malhi, H. Cellular and molecular mechanisms of liver injury / H. Malhi, G. J. Gores. – DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002. – Text : electronic // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, N 6. – P. 1641–1654. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18471544/> (date of access: 11.07.2024).

163. McGill, M. R. Biomarkers of drug-induced liver injury / M. R. McGill, H. Jaeschke. – DOI: 10.1016/bs.apha.2019.02.001. – Text : electronic // Adv.

Pharmacol. – 2019. – Vol. 85. – P. 221–239. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307588/> (date of access: 30.08.2024).

164. McGraw, J. Cytochrome P450 variations indifferent ethnic populations / J. McGraw, D. Waller. – DOI: 10.1517/17425255.2012.657626. – Text : electronic // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 371–382. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288606/> (date of access: 16.08.2024).

165. Meadors, M. Pulmonary toxicity of chemotherapy / M. Meadors, J. Floyd, M. C. Perry // Semin. Oncol. – 2006. – Vol. 33, N 1. – P. 98–105.

166. Mechanisms of miR 128 3p in inhibiting osteoblast differentiation from bone marrow derived mesenchymal stromal cells / W. Zhang, Y. Zhu, J. Chen [et al.]. – DOI: 10.3892/mmr.2020.11600. – Text : electronic // Mol. Med. Rep. – 2020. – Vol. 22, N 6. – P. 5041–5052. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174052/> (date of access: 30.08.2024).

167. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis / L. Ma, J. Wei, Y. Zeng [et al.]. – DOI: 10.1080/10717544.2022.2030428. – Text : electronic // Drug Deliv. 2022. – Vol. 29, N 1. – P. 440–453. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35099348/> (date of access: 30.08.2024).

168. Metabolic Activation of Dacarbazine by Human Cytochromes P450: The Role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1 / J. M. Reid, M. J. Kuffel, J. K. Miller [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1999. – Vol. 5. – P. 2192–2197.

169. Metzger, M. L. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma / M. L. Metzger, C. Mauz-Körholz. – DOI: 10.1111/bjh.15789. – Text : electronic // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 185, N 6. – P. 1142–1157. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729493/> (date of access: 11.07.2024).

170. MicroRNA expression profiling in classic hodgkin lymphoma / A. Navarro, A. Gaya, A. Martinez [et al.]. – DOI: 10.1182/blood-2007-06-096784. – Text : electronic // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 5. – P. 2825–2832. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089852/> (date of access: 19.08.2024).

171. MicroRNA expression profiling of diffuse large b-cell lymphoma / Yu. A. Veryaskina, S. E. Titov, I. B. Kovynev [et al.] // *Molecular Biology*. – 2023. – Vol. 57, N 3. – P. 475–481.

172. MicroRNA-128-3p aggravates doxorubicin-induced liver injury by promoting oxidative stress via targeting Sirtuin-1 / X. Zhao, Y. Jin, L. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104276. – Text : electronic // *Pharmacol. Res.* – 2019. – Vol. 146. – P. 104276. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112750/> (date of access: 21.08.2024).

173. MicroRNA-34a perturbs b lymphocyte development by repressing the forkhead box transcription factor FOXP1 / D. S. Rao, R. M. O'Connell, A. A. Chaudhuri [et al.]. – DOI: 10.1016/j.immuni.2010.06.013. – Text : electronic // *Immunity*. – 2010. – Vol. 33, N 1. – P. 48–59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598588/> (date of access: 19.08.2024).

174. MicroRNA-574-3p inhibits the malignant behavior of liver cancer cells by targeting ADAM28 / Z. Zha, F. Jia, P. Hu [et al.]. – DOI: 10.3892/ol.2020.11852. – Text : electronic // *Oncol. Lett.* – 2020. – Vol. 20, N 3. – P. 3015–3023. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782619/> (date of access: 30.08.2024).

175. MiR-144-3p Suppresses Osteogenic Differentiation of BMSCs from Patients with Aplastic Anemia through Repression of TET2 / N. Li, L. Liu, Y. Liu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.017. – Text : electronic // *Mol. Ther. Nucleic Acids*. – 2020. – Vol. 19. – P. 619–626. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945725/> (date of access: 30.08.2024).

176. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-myb / C. Xiao, D. Calado, G. Galler [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cell.2007.07.021. – Text : electronic // *Cell*. – 2007. – Vol. 131, N 1. – P. 146–159. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923094/> (date of access: 19.08.2024).

177. MiR-185-5p suppresses acute myeloid leukemia by inhibiting GPX1 / B. Pang, H. Mao, J. Wang, W. Yang. – DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104296. – Text : electronic // *Microvasc. Res.* – 2022. – Vol. 140. – P. 104296. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863990/> (date of access: 30.08.2024).

178. MiR-18a-5p Targets FBP1 to Promote Proliferation, Migration, and Invasion of Liver Cancer Cells and Inhibit Cell Apoptosis / S. Gao, D. Zhu, J. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1155/2021/3334065. – Text : electronic // Comput. Math. Methods. Med. – 2021. – Vol. 2021. – P. 3334065. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221105/> (date of access: 30.08.2024).

179. MiR-200c-3p, miR-222-5p, and miR-512-3p Constitute a Biomarker Signature of Sorafenib Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma / P. de la Cruz-Ojeda, T. Schmid, L. Boix [et al.]. – DOI: 10.3390/cells11172673. – Text : electronic // Cells. – 2022. – Vol. 11, N 17. – P. 2673. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078082/> (date of access: 30.08.2024).

180. Mir-20a/TCF4 axis-mediated inhibition of hepatocytes proliferation impairs liver regeneration in mice PHx model by regulating CDC2 and CDC6 / W. Tu, J. Gong, J. Song [et al.]. – DOI: 10.1111/jcmm.16530. – Text : electronic // J. Cell. Mol. Med. – 2021. – Vol. 25, N 11. – P. 5220–5237. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951279/> (date of access: 21.08.2024).

181. MiR-20a-5p/TGFBR2 Axis Affects Pro-inflammatory Macrophages and Aggravates Liver Fibrosis / X. Fu, J. Qie, Q. Fu [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2020.00107. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2020. – Vol. 10. – P. 107. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117757/> (date of access: 21.08.2024).

182. MiR-23a-3p promoted G1/S cell cycle transition by targeting protocadherin17 in hepatocellular carcinoma / Y. Xiang, Y. Yang, C. Lin [et al.]. – DOI: 10.1007/s13105-020-00726-4. – Text : electronic // J. Physiol. Biochem. – 2020. – Vol. 76, N 1. – P. 123-134. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994011/> (date of access: 21.08.2024).

183. MiR-23b-3p suppresses epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting c-MET / N. R. Park, J. H. Cha, P. S. Sung [et al.]. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11135. – Text : electronic // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, N 10. – P. e11135. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281372/> (date of access: 21.08.2024).

184. MiR-34a-5p plays an inhibitory role in hepatocellular carcinoma by regulating target gene VEGFA / X. Niu, N. Wei, L. Peng [et al.] // *Malays J. Pathol.* – 2022. – Vol. 44, N 1. – P. 39–52.

185. MiRNA-150-5p promotes hepatic stellate cell proliferation and sensitizes hepatocyte apoptosis during liver fibrosis / W. Chen, X. Yan, A. Yang [et al.]. – DOI: 10.2217/epi-2019-0104. – Text : electronic // *Epigenomics.* – 2020. – Vol. 12, N 1. – P. 53–67. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833387/> (date of access: 30.08.2024).

186. MiRNAs in Normal and Malignant Hematopoiesis / R. Kotaki, R. Koyama-Nasu, N. Yamakawa, A. Kotani. – DOI: 10.3390/ijms18071495. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 7. – P. 1495. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696359/> (date of access: 19.08.2024).

187. Mismatch on glutathione s-transferase T1 increases the risk of graft-versus-host disease and mortality after allogeneic stem cell transplantation / M. J. Martínez-Bravo, C. Calderón-Cabrera, F. J. Márquez-Malaver [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.008. – Text : electronic // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20, N 9. – P. 1356–1362. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844856/> (date of access: 19.08.2024).

188. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R. C. Friedman, K. K. Farh, C. B. Burge, D. P. Bartel. – DOI: 10.1101/ gr.082701.108. – Text : electronic // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 92–105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955434/> (date of access: 19.08.2024).

189. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men / J. Pettersson, U. Hindorf, P. Persson [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x. – Text : electronic // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, N 2. – P. 253–259. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17764474/> (date of access: 20.06.2024).

190. Nangalia, J. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support / J. Nangalia, H. Smith, J. Z. Wimperis. – DOI: 10.1080/10428190802210718. – Text : electronic // *Leuk.*

Lymphoma. – 2008. – Vol. 49, N 8. – P. 1530–1536. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18766966/> (date of access: 10.08.2024).

191. Narla, R. R. Bones and the sex hormones / R. R. Narla, S. M. Ott. – DOI: 10.1016/j.kint.2018.03.021. – Text : electronic // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 94, N 2. – P. 239–242. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031443/> (date of access: 12.08.2024).

192. No influence of the polymorphisms CYP2C19 and CYP2D6 on the efficacy of cyclophosphamide, thalidomide, and bortezomib in patients with Multiple Myeloma / A. J. Vangsted, K. Søbey, T. W. Klausen [et al.]. – DOI: 10.1186/1471-2407-10-404. – Text : electronic // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 404. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684753/> (date of access: 19.08.2024).

193. Novel advances in cytochrome P450 research / D. Singh, A. Kashyap, R. V. Pandey, K. S. Saini. – DOI: 10.1016/j.drudis.2011.08.003. – Text : electronic // *Drug Discov. Today.* – 2011. – Vol. 16, N 17–18. – P. 793–799. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864709/> (date of access: 21.06.2024).

194. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄ / R. Ono, Y. Yoshioka, Y. Furukawa [et al.]. – DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002. – Text : electronic // *Toxicol. Rep.* 2020. – Vol. 7. – P. 685–692. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528856/> (date of access: 21.06.2024).

195. O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4 / M. V. Relling, J. Nemeč, E. G. Schuetz [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 45, N 2. – P. 352–358.

196. Osteonecrosis detected by whole body magnetic resonance in patients with Hodgkin Lymphoma treated by BEACOPP / D. Albano, C. Patti, L. La Grutta [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 2129–2136.

197. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation / J. O'Brien, H. Hayder, Y. Zayed, C. Peng. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00402. – Text : electronic // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* –

2018. – Vol. 9. – P. 402. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123182/> (date of access: 19.08.2024).

198. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity / M. Songbo, H. Lang, C. Xinyong [et al.]. – DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013. – Text : electronic // *Toxicol. Lett.* – 2019. – Vol. 307. – P. 41–48. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817977> (date of access: 12.08.2024).

199. Özdemir, Z. C. Whole Blood miR-210, miR-122, miR-223 Expression Levels and Their Relationship With Iron Status Parameters and Hypercoagulability Indices in Children With Iron Deficiency Anemia / Z. C. Özdemir, Y. Düzenli Kar, Ö. Bör. – DOI: 10.1097/MPH.0000000000002127. – Text : electronic // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2021. – Vol. 43, N 3. – P. e328–e335. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33710119/> (date of access: 30.08.2024).

200. Ozkan, H. A. Assessment and comparison of acute cardiac toxicity during high-dose cyclophosphamide and high-dose etoposide stem cell mobilization regimens with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide / H. A. Ozkan, C. Bal, Z. Gulbas. – DOI: 10.1016/j.transci.2013.12.001. – Text : electronic // *Transfus. Apher. Sci.* – 2014. – Vol. 50, N 1. – P. 46–52. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382557/> (date of access: 30.08.2024).

201. Paczkowska, J. MicroRNA signature in classical Hodgkin lymphoma / J. Paczkowska, M. Giefing. – DOI: 10.1007/s13353-021-00614-7. – Text : electronic // *J. Appl. Genet.* – 2021. – Vol. 62, N 2. – P. 281–288. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544339/> (date of access: 19.08.2024).

202. Pai, V. B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V. B. Pai, M. C. Nahata. – DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002. – Text : electronic // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22, N 4. – P. 263–302. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10789823/> (date of access: 30.08.2024).

203. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis / Q. M. Anstee, M. Wright, R. Goldin, M. R. Thursz. – DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.013. – Text : electronic // *Clin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13, N 1. – P. 117–126. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150316/> (date of access: 11.07.2024).

204. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction / B. Baselet, P. Sonveaux, S. Baatout, A. Aerts. – DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z. – Text : electronic // Cell. Mol. Life Sci. – 2019. – Vol. 76, N 4. – P. 699–728. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2956-z> (date of access: 14.07.2024).

205. Patients at risk of chemotherapy-associated toxicity in small cell lung cancer / L. Morittu, H. M. Earl, R. L. Souhami [et al.]. – DOI: 10.1038/bjc.1989.167. – Text : electronic // Br. J. Cancer. – 1989. – Vol. 59, N 5. – P. 801–804. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544222/> (date of access: 30.08.2024).

206. PD-1/PD-L1 Pathway and Its Blockade in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Large-Cell Lymphomas / W. Xie, L. J. Medeiros, S. Li [et al.]. – DOI: 10.1007/s11899-020-00589-y. – Text : electronic // Curr. Hematol. Malig. Rep. – 2020. – Vol. 15, N 4. – P. 372–381. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394185/> (date of access: 11.07.2024).

207. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome / M. G. Roemer, R. H. Advani, A. H. Ligon [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482. – Text : electronic // J Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34, N 23. – P. 2690–2697. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069084/> (date of access: 11.07.2024).

208. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries // National Cancer Institute : [website]. – 2022. – URL : <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/pediatric-treatment> (date of access: 14.07.2024). – Text : electronic.

209. Pharmacogenetic variants and response to neoadjuvant single-agent doxorubicin or docetaxel: A study in locally advanced breast cancer patients participating in the NCT00123929 phase 2 randomized trial / S. Ruiz-Pinto, M. Martin, G. Pita [et al.]. – DOI: 10.1097/FPC.0000000000000354. – Text : electronic // Pharm. Genom. – 2018. – Vol. 28, N 11. – P. 245–250. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334909/> (date of access: 21.06.2024).

210. Pharmacogenetics of Drug Metabolism: The Role of Gene Polymorphism in the Regulation of Doxorubicin Safety and Efficacy / A. A. Bagdasaryan, V. N. Chubarev, E. A. Smolyarchuk [et al.]. – DOI: 10.3390/cancers14215436. – Text : electronic // *Cancers* (Basel). – 2022. – Vol. 14, N 21. – P. 5436. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36358854/> (date of access: 16.08.2024).

211. Pharmacogenomics Biomarker Discovery and Validation for Translation in Clinical Practice / M. Arbitrio, F. Scionti, M. T. Di Martino [et al.]. – DOI: 10.1111/cts.12869. – Text : electronic // *Clin. Transl. Sci.* – 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 113–119. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089968/> (date of access: 19.08.2024).

212. PharmVar Pharmacogene Variation Consortium : [website]. – 2024. – URL: <https://www.pharmvar.org> (date of access: 28.07.2024). – Text : electronic.

213. Piguet, P. F. Administration of anti-TNF-alpha or anti-CD11a antibodies to normal adult mice decreases lung and bone collagen content: evidence for an effect on platelet consumption / P. F. Piguet, F. Tacchini-Cottier, C. Vesin // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 12, N 2. – P. 227–231.

214. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy / S. C. Preissner, M. F. Hoffmann, R. Preissner [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0082562. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e82562. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24340040/> (date of access: 16.08.2024).

215. Preexisting TP53 mutation in therapy-related acute myeloid leukemia / E. Schulz, K. Kashofer, E. Heitzer [et al.]. – DOI: 10.1007/s00277-014-2191-0. – Text : electronic // *Ann. Hematol.* – 2015. – Vol. 94, N 3. – P. 527–529. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135451/> (date of access: 11.07.2024).

216. Primary Pulmonary Hodgkin's Lymphoma: A Rare Etiology of a Cavitory Lung Mass / H. E. Hage, S. Hossri, B. Samra, D. El-Sayegh. – DOI: 10.7759/cureus.1620. – Text : electronic // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, N 8. – P. e1620. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098130/> (date of access: 10.08.2024).

217. Profiling 25 Bone Marrow microRNAs in Acute Leukemias and Secondary Nonleukemic Hematopoietic Conditions / I. B. Kovynev, S. E. Titov, P. S. Ruzankin [et al.]. – DOI: 10.3390/biomedicines8120607. – Text : electronic // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8, N 12. – P. 607. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327422/> (date of access: 30.08.2024).

218. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma / J. Ngeow, I. B. Tan, R. Kanesvaran [et al.]. – DOI: 10.1007/s00277-010-1032-z. – Text : electronic // Ann. Hematol. – 2011. – Vol. 90, N 1. – P. 67–72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676640/> (date of access: 11.07.2024).

219. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy / A. Azad, P. Chang, D. Deepika [et al.]. – DOI: 10.21767/2575-7733.1000047. – Text : electronic // J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 2, N 3. – P. 18. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637414/> (date of access: 11.07.2024).

220. Redox Regulating Enzymes and Connected MicroRNA Regulators Have Prognostic Value in Classical Hodgkin Lymphomas / P. Karihtala, K. Porvari, Y. Soini, K. M. Haapasaari. – DOI: 10.1155/2017/2696071. – Text : electronic // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2696071. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377796/> (date of access: 19.08.2024).

221. Regulation of proliferation, angiogenesis and apoptosis in hepatocellular carcinoma by miR-26b-5p / Y. Wang, B. Sun, H. Sun [et al.]. – DOI: 10.1007/s13277-016-4964-7. – Text : electronic // Tumour Biol. – 2016. – Vol. 37, N 8. – P. 10965–10979. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891666/> (date of access: 30.08.2024).

222. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy / M. Ikeda, D. Tsuji, K. Yamamoto [et al.]. – DOI: 10.1016/j.dmpk.2014.09.009. – Text : electronic // Drug Metab. Pharmacokinet. –

2015. – Vol. 30, N 2. – P. 149–153. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989890/> (date of access: 11.08.2024).

223. Remer, M. Risk- and response-adapted strategies for the management of Hodgkin lymphoma / M. Remer, P. W. Johnson. – DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.03.04. – Text : electronic // Chin. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 4, N 1. – P. 13. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841720/> (date of access: 21.06.2024).

224. Rendic, S. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals / S. Rendic, F. P. Guengerich. – DOI: 10.1021/tx500444e. – Text : electronic // Chem. Res. Toxicol. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 38–42. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485457/> (date of access: 21.06.2024).

225. Research Progress on Plant Long Non-Coding RNA / L. Wu, S. Liu, H. Qi [et al.]. – DOI: 10.3390/plants9040408. – Text : electronic // Plants (Basel). – 2020. – Vol. 9, N 4. – P. 408. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218186/> (date of access: 19.08.2024).

226. Robles, A. I. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer / A. I. Robles, C. C. Harris. – DOI: 10.1101/cshperspect.a001016. – Text : electronic // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. a001016. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20300207/> (date of access: 11.07.2024).

227. Role of Genetic Polymorphisms in Drug-Metabolizing Enzyme-Mediated Toxicity and Pharmacokinetic Resistance to Anti-Cancer Agents: A Review on the Pharmacogenomics Aspect / G. Narendra, S. Choudhary, B. Raju [et al.]. – DOI: 10.1007/s40262-022-01174-7. – Text : electronic // Clin. Pharmacokinet. – 2022. – Vol. 61, N 11. – P. 1495–1517. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180817/> (date of access: 16.08.2024).

228. Role of MicroRNA-155 in Triptolide-induced hepatotoxicity via the Nrf2-Dependent pathway / Y. Li, L. Guo, Z. Hou [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jep.2021.114489. – Text : electronic // J. Ethnopharmacol. – 2021. – Vol. 281. – P. 114489. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363931/> (date of access: 30.08.2024).

229. Role of miR-653 and miR-29c in downregulation of CYP1A2 expression in hepatocellular carcinoma / M. Krkoška, J. Nekvindová, K. Nevědělová [et al.]. – DOI: 10.1007/s43440-021-00338-9. – Text : electronic // Pharmacol. Rep. – 2022. – Vol. 74, N 1. – P. 148–158. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34780054/> (date of access: 21.08.2024).

230. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging / S. Ghafouri-Fard, A. Abak, S. F. Talebi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112132. – Text : electronic // Biomed. Pharmacother. – 2021. – Vol. 143. – P. 112132. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481379/> (date of access: 30.08.2024).

231. Saab, Y. A software tool to adjust codeine dose based on CYP2D6 gene-pair polymorphisms and drug-drug interactions / Y. Saab, Z. Nakad. – DOI: 10.1038/s41397-023-00318-7. – Text : electronic // Pharmacogenomics J. – 2023. – Vol. 23, N 10. – P. 217–224. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37940650/> (date of access: 16.08.2024).

232. Schnekenburger, M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis / M. Schnekenburger, T. Karius, M. Diederich. – DOI: 10.3389/fphar.2014.00170. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2014. – Vol. 16, N 5. – P. 170. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25076909/> (date of access: 17.08.2024).

233. Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5 / J. B. Dennison, P. Kulanthaivel, R. J. Barbuch [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2006. – Vol. 34, N 8. – P. 1317–1327.

234. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases / R. A. Nathwani, S. Pais, T. B. Reynolds, N. Kaplowitz. – DOI: 10.1002/hep.20548. – Text : electronic // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, N 2. – P. 380–382. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660433/> (date of access: 26.06.2024).

235. Serum microRNA expression profiling identifies serum biomarkers for HCV-related hepatocellular carcinoma / J. Li, B. Jin, T. Wang [et al.]. – DOI: 10.3233/CBM-181970. – Text : electronic // Cancer Biomark. – 2019. – Vol. 26,

N 4. – P. 501–512. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658041/> (date of access: 30.08.2024).

236. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin`s disease treated with modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin`s Lymphoma Study Group / H. Bredenfeld, J. Franklin, L. Nogova [et al.]. – DOI: 10.1200/JCO.2004.09.114. – Text : electronic // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, N 12. – P. 2424–2429. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136597/> (date of access: 11.07.2024).

237. SF-36 Health Status Survey. Manual and interpretation guide [Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 (компания Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования)] / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass, 1993. – URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bolezn-pompe-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g9>. – Text : electronic. – (date of access: 21.08.2024).

238. Shanbhag, S. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress / S. Shanbhag, R. F. Ambinder. – DOI: 10.3322/caac.21438. – Text : electronic // CA. Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68, N 2. – P. 116–132. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194581/> (date of access: 11.07.2024).

239. Sharipov, F. K. Dynamics of free-radical oxidation processes in transplantable sarcoma-45 as indicator of tumor and body interaction / F. K. Sharipov, Iu. O. Balenkov, G. V. Kireev // Vopr. Onkol. – 2005. – Vol. 51, N 2. – P. 227–229.

240. Sleijfer, S. Bleomycin induced pneumonitis / S. Sleijfer. – DOI: 10.1378/chest.120.2.617. – Text : electronic // Chest. – 2001. – Vol. 120, N 2. – P. 617–624. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502668/> (date of access: 11.07.2024).

241. SOS-dependent replication past a single trans-syn T-T cyclobutane dimer gives a different mutation spectrum and increased error rate compared with replication

past this lesion in uninduced cell // S. K. Banerjee, A. Borden, R. B. Christensen [et al.] // *J. Bacteriol.* – 1990. – Vol. 172, N 4. – P. 2105–2112.

242. Sources of Interindividual Variability / Y. S. Lin, K. E. Thummel, B. D. Thompson [et al.]. – DOI: 10.1007/978-1-0716-1554-6_17. – Text : electronic // *Methods Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 2342. – P. 481–550. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272705/> (date of access: 16.08.2024).

243. Stankiewicz, A. Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats / A. Stankiewicz, E. Skrzydlewska, M. Makiela. – DOI: 10.1515/dmdi.2002.19.2.67. – Text : electronic // *Drug Metabol. Drug Interact.* – 2002. – Vol. 19, N 2. – P. 67–82. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751907/> (date of access: 13.08.2024).

244. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma / D. Yu, B. Green, A. Marrone [et al.]. – DOI: 10.1038/srep08534. – Text : electronic // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8534. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704921/> (date of access: 21.08.2024).

245. Swelling-induced upregulation of miR-141-3p inhibits hepatocyte proliferation / N. Bardeck, M. Paluschinski, M. Castoldi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100440. – Text : electronic // *JHEP Rep.* – 2022. – Vol. 4, N 4. – P. 100440. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287291/> (date of access: 21.08.2024).

246. Szeja, N. E. Quality of life in patients with lymphoproliferative neoplasms at diagnosis and after the first-line treatment / N. E. Szeja, S. Grosicki. – DOI: 10.17219/acem/151640. – Text : electronic // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2022. – Vol. 31, N 11. – P. 1207–1214. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951626/> (date of access: 30.08.2024).

247. Tantawy, M. Genome-wide microRNA profiles identify miR-107 as a top miRNA associating with expression of the CYP3As and other drug metabolizing cytochrome P450 enzymes in the liver / M. Tantawy, J. M. Collins, D. Wang. – DOI: 10.3389/fphar.2022.943538. – Text : electronic // *Front. Pharmacol.* – 2022. –

Vol. 13. – P. 943538. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36059981/> (date of access: 21.08.2024).

248. The effect of flavonoid derivatives on doxorubicin transport and metabolism / R. Václavíková, E. Kondrová, M. Ehrlichová [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bmc.2007.10.093. – Text : electronic // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, N 4. – P. 2034–2042. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024139/> (date of access: 13.08.2024).

249. The high-dose sequential (Milan) chemotherapy/PBSC transplantation regimen for patients with lymphoma is not cardiotoxic / M. Ghielmini, F. Zappa, A. Menafoglio [et al.]. – DOI: 10.1023/a:1026434732031. – Text : electronic // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10, N 5. – P. 533–537. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10416002/> (date of access: 30.08.2024).

250. The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells / A. Yuksel, G. Bildik, F. Senbabaoglu [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dev256. – Text : electronic // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, N 12. – P. 2926–2935. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466914/> (date of access: 12.08.2024).

251. The role of CYP2B6 516G >T polymorphism on efavirenz/nevirapine toxicity. Implications on treatment outcomes: Lessons from Botswana / M. J. Maseng, L. Tawe, P. K. Thami [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000029066. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101, N 17. – P. e29066. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512066/> (date of access: 19.08.2024).

252. The safety of combination chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and etoposide (ICE): single-institution retrospective review of 108 cases / M. Kanamori, M. Kumabe, R. Saito [et al.]. – DOI: 10.1038/bjc.1989.167. – Text : electronic // *No Shinkei Geka.* – 2010. – Vol. 38, N 11. – P. 997–1005. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21081811/> (date of access: 30.08.2024).

253. The Structure-Function Relationship of Human Bleomycin Hydrolase: Mutation of a Cysteine Protease into a Serine Protease / Y. Z. Zheng, J. Cui,

Y. L. Wang [et al.]. – DOI: 10.1002/cbic.202200186. – Text : electronic // Chembiochem. – 2022. – Vol. 23, N 12. – P. e202200186. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35467071/> (date of access: 13.08.2024).

254. Torrisi, J. M. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity / J. M. Torrisi, L. H. Schwartz, M. J. Gollub // Radiology. – 2011. – Vol. 258, N 1. – P. 41–56.

255. Toxic liver injuries – a current view on pathogenesis. Part I / M. Bak, M. Czerniak, M. KicinskaKrogulska [et al.] // Med. Pr. – 2011. – Vol. 62, N 1. – P. 47–55.

256. Transcriptional Repression of CYP3A4 by Increased miR-200a-3p and miR-150-5p Promotes Steatosis *in vitro* / Z. Huang, M. Wang, L. Liu [et al.]. – DOI: 10.3389/fgene.2019.00484. – Text : electronic // Front. Genet. – 2019. – Vol. 484. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191607/> (date of access: 30.08.2024).

257. Transport of glutathione, glucuronate, and sulfate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump / G. Jedlitschky, I. Leier, U. Buchholz [et al.] // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56, N 5. – P. 988–994.

258. Tuchendler, D. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism / D. Tuchendler, M. Bolanowski. – DOI: 10.1186/s13044-014-0012-0. – Text : electronic // Thyroid Res. – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25648501/> (date of access: 14.07.2024).

259. UDP-glucuronosyltransferase 1A1 is the principal enzyme responsible for etoposideglucuronidation in human liver and intestinal microsomes: structural characterization of phenolic and alcoholic glucuronides of etoposide and estimation of enzyme kinetics / Z. Wen, M. N. Tallman, S. Y. Ali, P. C. Smith // Drug Metab. Dispos. – 2007. – Vol. 35, N 3. – P. 371–380.

260. Variability of CYP2C8 Polymorphisms in Three Jordanian Populations: Circassians, Chechens and Jordanian-Arabs / S. Abudahab, N. Hakooz, N. Tobeh [et al.]. – DOI: 10.1007/s10903-021-01264-x. – Text : electronic // J. Immigr. Minor.

Health. – 2022. – Vol. 24, N 5. – P. 1167–1176. –
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448113/> (date of access: 19.08.2024).

261. Vejpongsa, P. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: challenges and opportunities / P. Vejpongsa, E. T. H. Yeh // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 9. – P. 938–945.

262. Vender Els, N. J. Chemotherapy-induced lung disease / N. J. Vender Els, D. E. Stover // *Clin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 11, N 2. – P. 84–91.

263. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort / N. Nama, M. K. Barker, C. Kwan [et al.]. – DOI: 10.1080/08880018.2019.1677832. – Text : electronic // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2020. – Vol. 37, N 1. – P. 15–28. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682156/> (date of access: 12.08.2024).

264. Waring, R. H. Cytochrome P450: genotype to phenotype / R. H. Waring. – DOI: 10.1080/00498254.2019.1648911. – Text : electronic // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50, N 1. – P. 9–18. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411087/> (date of access: 16.08.2024).

265. Whole-Transcriptome Profiling and circRNA-miRNA-mRNA Regulatory Networks in B-Cell Development / J. Pan, S. Hu, X. Ren [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.812924. – Text : electronic // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 812924. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386709/> (date of access: 19.08.2024).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 47
2. Рисунок 2 – Электрофореграмма ДНК. С. 61
3. Рисунок 3 – ПЦР образца гомозиготного генотипа 681GG. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM. . . С. 63
4. Рисунок 4 – ПЦР образца гетерозиготного генотипа 681GA. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM и HEX. С. 63
5. Рисунок 5 – ПЦР образца гомозиготного генотипа 681AA. Рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя HEX. . . С. 64
6. Рисунок 6 – Гепатотоксичность у больных ЛХ (n = 122) после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ 1 линии. С. 79
7. Рисунок 7 – Структура гепатотоксичности у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ ABVD, n = 42. С. 80
8. Рисунок 8 – Структура гепатотоксичности у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ BEACOPP. С. 80
9. Рисунок 9 – ROC-анализ предиктивной значимости кумулятивной курсовой дозы этопозида для развития гепатотоксичности у больных ЛХ. С. 89
10. Рисунок 10 – ROC-анализ предиктивной значимости кумулятивной курсовой дозы циклофосфида для развития гепатотоксичности у больных ЛХ. С. 89
11. Рисунок 11 – Анемия у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42). С. 92
12. Рисунок 12 – Анемия у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по схеме BEACOPP (n = 80). С. 92
13. Рисунок 13 – Лейкопения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42). С. 93
14. Рисунок 14 – Лейкопения у пациентов с ЛХ после проведения

	ПХТ по протоколам BEACOPP (n = 80).	C. 93
15.	Рисунок 15 – Нейтропения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42).	C. 94
16.	Рисунок 16 – Нейтропения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по схеме BEACOPP (n = 80).	C. 94
17.	Рисунок 17 – Тромбоцитопения у пациентов с ЛХ после проведения ПХТ по протоколу ABVD (n = 42).	C. 95
18.	Рисунок 18 – Тромбоцитопения у пациентов с ЛХ после проведения программной ПХТ по программам BEACOPP (n = 80).	C. 95
19.	Рисунок 19 – Значение ФВЛЖ (%) у больных ЛХ до и после проведения программной ПХТ.	C. 98
20.	Рисунок 20 – Граф взаимодействия ВНП генов цитохромов P450 и ABCB1 и их вклад в развитие гепатотоксичности.	C. 104
21.	Рисунок 21 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450 и ABCB1 и их вклад в развитие гепатотоксичности.	C. 104
22.	Рисунок 22 – Уровень АСТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами ABCB1 по ВНП rs1045642 3435C > T.	C. 106
23.	Рисунок 23 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами ABCB1 по ВНП rs1045642 3435C > T.	C. 106
24.	Рисунок 24 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами ABCB1 по ВНП rs2032582 2677G > T/A.	C. 107
25.	Рисунок 25 – Уровень АЛТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами ABCB1 по ВНП rs1128503 1236C > T.	C. 108
26.	Рисунок 26 – Уровень АСТ у пациентов с ЛХ с разными генотипами ABCB1 по ВНП rs1128503 1236C > T.	C. 108
27.	Рисунок 27 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450, GSTP1 и ABCB1 в развитии гепатотоксичности после 1 курса ПХТ.	C. 112
28.	Рисунок 28 А – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов	

	цитохромов P450, <i>GSTP1</i> и <i>ABCB1</i> в развитии гепатотоксичности после 4 курсов ПХТ.	C. 112
29.	Рисунок 29 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450, <i>GSTP1</i> и <i>ABCB1</i> в развитии гепатотоксичности после 4 курсов ПХТ.	C. 113
30.	Рисунок 30 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450, <i>GSTP1</i> и <i>ABCB1</i> в развитии гепатотоксичности после 6 курсов ПХТ.	C. 113
31.	Рисунок 31 – Дендрограмма взаимодействия ВНП генов цитохромов P450, <i>ABCB1</i> у больных ЛХ при развитии токсических осложнений сердечно-сосудистой системы.	C. 115
32.	Рисунок 32 – Экспрессия <i>let-7c-5p</i> у пациентов с различной степенью тяжести анемии.	C. 121
33.	Рисунок 33 – Экспрессия миРНК-185-5p и степень тяжести анемии.	C. 122
34.	Рисунок 34 – Экспрессия миРНК-128-3p и степень тяжести анемии.	C. 122
35.	Рисунок 35 – Сравнение КЖ у больных ЛХ в зависимости от распространенности опухолевого процесса.	C. 127
36.	Таблица 1 – Цитохромы P450, метаболизирующие лекарства, применяемые в режимах противоопухолевой терапии I линии у больных ЛХ.	C. 34
37.	Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных ЛХ.	C. 49
38.	Таблица 3 – Частота и структура пораженных лимфатических узлов у больных ЛХ.	C. 50
39.	Таблица 4 – Критерии оценки степени гематологической токсичности (CTCAE5 v5.0).	C. 55
40.	Таблица 5 – Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (NCCN, 2003).	C. 55

41.	Таблица 6 – Варианты паренхиматозного поражения печени в зависимости от биохимических показателей крови.	C. 56
42.	Таблица 7 – Аллели генов цитохромов P450, <i>GSTP1</i> и <i>ABCB1</i> , определявшиеся у больных ЛХ.	C. 57
43.	Таблица 8 – МикроРНК, определенные у больных ЛХ.	C. 66
44.	Таблица 9 – Инструмент для оценки результатов по шкале ИБ (вопрос № 7).	C. 70
45.	Таблица 10 – Инструмент для оценки результатов по шкале ИБ (вопрос № 8).	C. 71
46.	Таблица 11 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 1).	C. 71
47.	Таблица 12 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 11б).	C. 72
48.	Таблица 13 – Инструмент для оценки результатов по шкале ОЗ (вопрос № 11 г).	C. 72
49.	Таблица 14 – Инструмент для оценки результатов по шкале Ж (вопрос № 9а).	C. 73
50.	Таблица 15 – Инструмент для оценки результатов по шкале Ж (вопрос № 9д).	C. 73
51.	Таблица 16 – Инструмент для оценки результатов по шкале СФ (вопрос № 6).	C. 74
52.	Таблица 17 – Инструмент для оценки результатов по шкале ПЗ (вопрос № 9г).	C. 75
53.	Таблица 18 – Инструмент для оценки результатов по шкале СФ (вопрос № 9з).	C. 75
54.	Таблица 19 – Уровень биохимических показателей печеночной токсичности и маркеров цитолиза после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ АВВД и ВЕАСОРР у групп больных ЛХ.	C. 82
55.	Таблица 20 – Медианные значения суммарных доз противоопухолевых препаратов у больных ЛХ (n = 122) на	

- программной ПХТ I линии (ABVD, BEACOPP). Медианное значение площади поверхности тела (25;75 перцентиль) составило 1,86 м² (1,48; 2,04). С. 85
56. Таблица 21 – Зависимость уровня биохимических показателей ферментативной активности и размеров правой и левой долей печени от суммарной курсовой дозы химиотерапевтических препаратов у больных ЛХ после проведения 1,4 и 6 курсов ПХТ. . . С. 86
57. Таблица 22 – Показатели ROC-анализа риска развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина вследствие лекарственного воздействия. С. 88
58. Таблица 23 – Показатели общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по схемам ABVD и BEACOPP. С.96
59. Таблица 24 – Медианные значения ФВЛЖ (%) в группах пациентов с ЛХ до и после проведения программ ПХТ ABVD и BEACOPP. . . . С. 97
60. Таблица 25 – Частота встречаемости генотипов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ. С. 101
61. Таблица 26 – Частота встречаемости аллелей полиморфных вариантов генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных ЛХ в сравнении с европейской популяцией. С. 102
62. Таблица 27 – Концентрации биохимических показателей печени у больных ЛХ в зависимости от носительства генотипов rs2032582 2677G > T/A *ABCB1*. С. 109
63. Таблица 28 – Концентрации биохимических показателей печени у больных ЛХ в зависимости от носительства генотипов rs1128503 1236C > T *ABCB1*. С. 110
64. Таблица 29 – Отношения шансов (ДИ 95 %) развития кардиотоксических осложнений у больных ЛХ после программной ПХТ у носителей полиморфных вариантов генов цитохромов P450. С. 114
65. Таблица 30 – Сравнительный анализ уровней экспрессии

микроРНК в образцах опухолевых биоптатов больных ЛХ и гистологических препаратах больных с реактивной лимфаденопатией (РЛ).	С. 117
66. Таблица 31 – Корреляции между уровнем экспрессии миРНК и биохимическими показателями у больных ЛХ.	С. 119
67. Таблица 32 – Сравнение результатов опроса «SF-36 Health Status Survey» больных ЛХ с группой контроля.	С. 124
68. Таблица 33 – Корреляции показателей качества жизни с клинико-терапевтическими параметрами.	С. 126
69. Таблица 34 – Сравнение КЖ больных ЛХ в зависимости от схемы ПХТ.	С. 128