

Шебуняева Яна Юрьевна

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

3.1.28. Гематология и переливание крови

1.5.7. Генетика

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Поспелова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
чл.-корр. РАН

Вавилин Валентин Андреевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Демина Елена Андреевна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра гематологии и клеточной терапии, профессор кафедры)

доктор медицинских наук

Семочкин Сергей Вячеславович

(Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, группа высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, заведующий)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.07, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, д. 4; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4616>)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Т. А. Агеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная В-клеточная опухоль кроветворной системы, выявляемая преимущественно у пациентов молодого трудоспособного возраста (Ansell, 2020; Демина Е. А., 2020). Учитывая высокую курябельность заболевания, достигающую 85 % при своевременно начатой терапии, огромное значение имеет решение вопроса о сохранении эффективности терапии, снижении риска развития токсических осложнений противоопухолевого лечения, а также улучшении качества жизни пациентов с ЛХ. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ЛХ, основной проблемой остается развитие токсических органоспецифических осложнений проводимой программной противоопухолевой терапии (ПХТ), таких как лекарственно-индуцированное поражение печени (Безвуляк Е. И., 2020), гематологическая токсичность (Кобилов О., 2019), кардиологические осложнения, ассоциированные с применением ингибиторов топоизомеразы II (Гендлин Г. Е., 2017), а также ухудшение качества жизни больных ЛХ после химиолучевой терапии (Поспелова Т. И., Грицай Л. Н., 2010). Детальное понимание особенностей метаболизма противоопухолевых препаратов, определение факторов риска развития токсических осложнений, разработка персонализированного подхода к скринингу и профилактике печеночной, сердечно-сосудистой и костномозговой токсичности у больных ЛХ остается актуальной проблемой современной гематологии.

Степень разработанности темы диссертации. В настоящее время литературные данные о роли однонуклеотидных замен в генах цитохрома P450 в метаболизме противоопухолевых препаратов и развитии токсических осложнений программной ПХТ у больных ЛХ противоречивы и не позволяют однозначно ответить на вопрос о наличии значимой ассоциации между ними. Существует достаточное количество исследований, посвященных оценке взаимосвязи применения цитостатических препаратов, в частности доксорубина, с формированием кардиотоксических осложнений у больных раком молочной железы с различными ВНП генов цитохрома P450, *GSTP1* и *ABCB1* (Ruiz-Pinto S., 2018; Bray J., 2010). Однако, исследований, в которых у больных ЛХ было бы изучено влияние ВНП генов биотрансформации цитостатических агентов программной ПХТ и генов транспорта их метаболитов, крайне мало. Цитотоксические агенты, применяемые в программной ПХТ 1 линии у пациентов с ЛХ, повреждают быстроделющиеся клетки костного мозга, желудочно-кишечного тракта и легочный интерстиций, ингибируют топоизомеразу II кардиомиоцитов, а также активируют процессы фиброгенеза в печени, в связи с чем возникновение токсических осложнений терапии, в том числе гепатотоксичности, приводящее к снижению качества жизни больных, остается актуальной проблемой (Кобилов О., 2019; Обгольц Ю. Н., 2013; Гендлин Г. Е., 2017; Ларионова В. Б., 2020; Безвуляк Е. И., 2020; Ansell, 2020). Процессы

биотрансформации лекарственных препаратов и экскреции их метаболитов осуществляются, главным образом, в печени при участии ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и P-гликопротеина, кодируемых соответствующими генами (Banerjee S. K., Christensen R. B., 1990). Вариабельность нуклеотидных последовательностей этих генов может влиять на скорость метаболизма противоопухолевых веществ, повышая риск развития тяжелых токсических осложнений, ухудшая качество жизни больных, приводя к инвалидизации и даже летальному исходу (Кукес В. Г., 2009; Измайлова С. М., 2012). Известно, что экспрессия генов цитохромов P450, как и активация процессов апоптоза, а затем и фиброза в печени, находится под контролем микроРНК, уровень которых может влиять на скорость метаболизма противоопухолевых препаратов и развитие тяжелых органотоксических эффектов и ухудшения качества жизни больных (Ryuichi Ono, 2020). Таким образом, изучение ассоциации наличия ВНП генов 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 гепатоксичности 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 циклофосфамида $\geq 3009,50$ 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 ВНП генов цитохрома P450.

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

Впервые обнаружена взаимосвязь между снижением экспрессии ряда миРНК 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*, миРНК-185-5p и миРНК-128-3p, чем у пациентов с низкими значениями экспрессии этих миРНК.

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 *ABCB1* (rs1128503, rs1045642 и rs2032582), уровня экспрессии ряда микроРНК (миРНК-23a-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-205-5p, *let-7c-5p*, миРНК-96-5p, миРНК-150-5p, миРНК-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 этопозиды $\geq 487,5$ мг и циклофосфамида $\geq 3009,50$ 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 ВВП 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. Объектом исследования являлись пациенты с впервые выявленной ЛХ на разных этапах химиолучевой терапии. Предмет исследования: ВВП 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 T в генотипах *CYP2D6*10* и *CYP2C9*2* и делеция аллеля A 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. Достоверность подтверждается достаточным объемом выборки, применением современных инструментальных и лабораторных методов исследования, а также проведением корректного статистического анализа.

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика группы обследованных больных. Проведение данного клинического исследования было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 129 от 30.11.2020).

Общая характеристика группы обследованных больных. В исследование было включено 168 человек в возрасте от 18 до 74 лет, в том числе 122 больных ЛХ и 46 условно здоровых лиц в группе контроля, сопоставимых по возрасту и распределению по полу. Распределение больных по полу было следующим: женщин 67 (54,9 %), мужчин – 55 (45,1 %). Средний возраст пациентов с ЛХ составил 35 (29; 44) лет. Распространенные стадии (III-IV) были диагностированы у 79 пациентов (64,7 %), II стадия заболевания была обнаружена у 43 больных (35,3 %) (Ann Arbor, в дополнении Cotswolds, 1989 г.). В качестве индукции ремиссии все пациенты получили ПХТ I линии. 4 курса ПХТ было проведено у 121 (99,2 %) больного, 6 курсов – у 76 (62,3 %) пациентов. Лечение по программе ABVD получили 42 человека (34,4 %), терапия по протоколам BEACOPP была проведена у 80 пациентов (65,6 %), из них у 7 больных (5,7 %) была использована комбинация схем ABVD с эскалацией до BEACOPP.

62 обследованных пациента (50,8 %) с ЛХ за время проведения исследования достигли частичной ремиссии (ЧР), а полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) была диагностирована у 37 (30,3 %) больных.

Критерии включения: диагноз ЛХ, установленный по критериям ВОЗ, возраст от 18 лет и наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: анамнестические указания на наличие сопутствующих онкологических, вирусных (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция), психических, острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний ЖКТ и гепатобилиарной системы в стадии обострения (гастрит, колит, холецистит, ЖКБ) и тяжелой печеночной патологии (цирроз печени любой этиологии, печеночная недостаточность), неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.

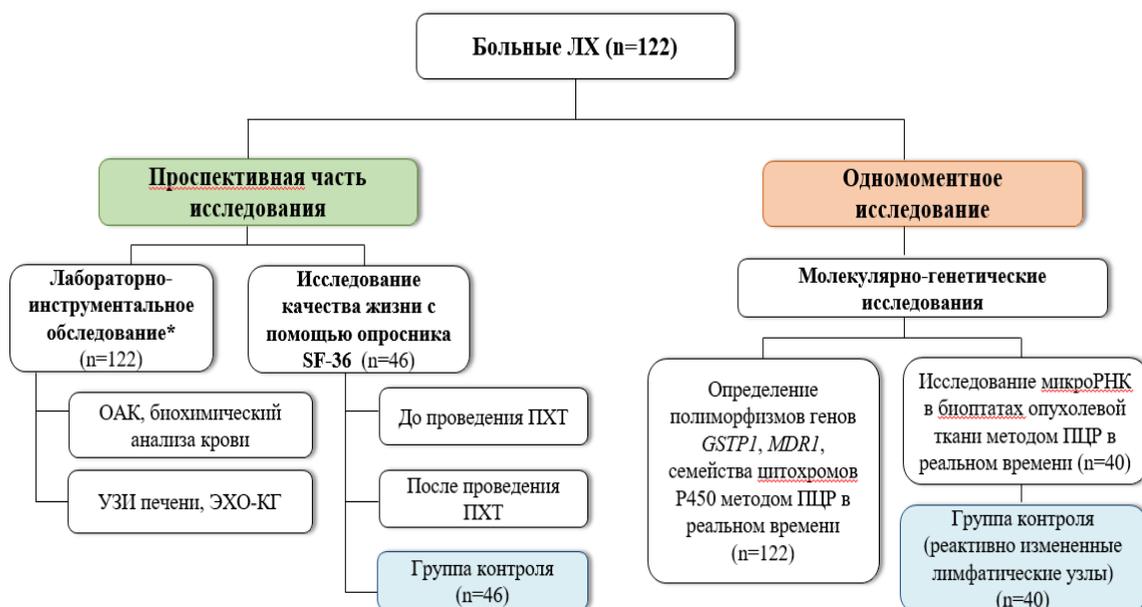


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Общеклинические методы исследования. На первом этапе исследования всем больным ЛХ проведено общеклиническое обследование в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018).

Оценка гепатотоксичности после проведения программной ПХТ и варианта поражения паренхимы печени были произведены согласно критериям тяжести поражения печени Национального института рака США (NCCN, CTC, 2003), опубликованных в клинических рекомендациях по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией (RUSSCO, 2020). Гематологическая токсичность определялась в соответствии с критериями международной шкалы нежелательных явлений CTCAE v5.0. Для контроля функции сердца в процессе терапии в соответствии с практическими рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии (Виценя М. В, 2021) всем пациентам было проведено ЭХО-КГ исследование с определением 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 %.

Также всем пациентам для выявления гепатомегалии было проведено УЗИ органов брюшной полости с определением косого вертикального и вертикального размеров правой и левой долей печени (КВР ПД и ВР ЛД) 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.

Специальные методы исследования. На базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Протеомный анализ» и лаборатории биохимии чужеродных соединений НИИМББ – филиала ФГБНУ ФИЦ ФТМ из цельной крови были выделены ДНК с использованием стандартных наборов производства ООО «Лаборатория Медиген» (г. Новосибирск). В соответствии с приложенной инструкцией производителя выделение осуществлялось без фенола с использованием лизиса ткани гуанидинизотиоцианатом и последующей сорбцией ДНК на стеклянном носителе. Для определения количества выделенной ДНК измеряли оптическую плотность раствора на наноспектрофотометре Implen P360 (Германия) при длинах волн 260, 230 и 280 нм. Выделенную ДНК подвергали электрофорезу в 1,8 % агарозном геле в 1x TAE с последующим окрашиванием бромистым этидием (0,5 мкг/мл) и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы «ChemiDoc MP» («Bio-Rad Laboratories», США). Для определения ВВП генов цитохромов P450, *GSTP1*, *ABCBI* методом ПЦР с детекцией в реальном времени использовали коммерческие наборы «SNP-Скрин» компании Синтол на амплификаторе CFX96 Touch («Bio-rad Laboratories», США).

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 и реактивно измененных лимфатических узлов (РЛ), составляющих группу контроля. Гистологические препараты прошли обработку с использованием классических методов фиксации в формалине, обезвоживание в изопропиловом спирте, обезжиривание ксилолом и пропитку материала парафином. Нуклеиновые кислоты экстрагировали из зафиксированных в формалине парафинизированных образцов. Уровни экспрессии микроРНК измеряли с помощью ПЦР с детекцией в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США).

В качестве инструмента для оценки качества жизни использовался стандартный неспецифический 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).

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 отличном от нормального распределении показателя полученные результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25 %, Q3 – 75 %. Межгрупповые различия и связи оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, ANOVA Краскела – Уоллиса, метод Пирсона (χ^2) или точный тест Фишера, корреляционного анализа

Спирмена (r). Анализ прогностической значимости 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 суммарных доз противоопухолевых препаратов (определение группы благоприятного и неблагоприятного прогноза) использовали метод построения ROC-кривых. Для оценки взаимодействия генов и их вклада в развитие токсических осложнений проводимой ПХТ на базе ФГБНУ ФИЦ ФТМ был использован метод MDR (Multifactor dimensionality reduction, красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие (Пономаренко И. В., 2019). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,050$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка развития гепатотоксичности у больных лимфомой Ходжкина на фоне проводимой программной ПХТ. В соответствии с критериями токсичности (NCCN, CTC, 2003) у пациентов с ЛХ 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 курсов ПХТ гепатотоксичность была выявлена у еще большего числа пациентов: I степени – у 46 (60,6 %) человек, II степени – у 12 (15,8 %) обследованных, III степени – у 3 (3,9 %) пациентов с ЛХ соответственно (Рисунок 2).

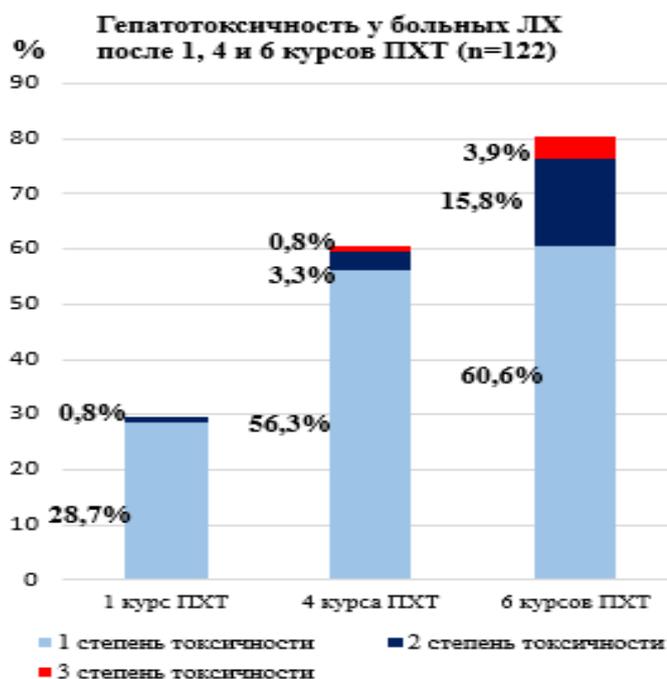


Рисунок 2 – Гепатотоксичность у больных ЛХ (n = 122) после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ

Таблица 1 – Уровень биохимических маркеров цитолиза и холестаза и показателей размеров печени 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 курса | 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 1

| 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 | | |
| 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. | | | | | | | | |

Таблица 2 – 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 циклофосфида | $\geq 3009,50$ мг | 98,6 | 86,7 | $0,745 \pm 0,064$ (0,620–0,870), p = 0,003 |

Примечание: 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 %.

Нарастание степени токсического поражения печени наблюдалось как у пациентов на программе ABVD, так и у больных во время проведения BEACOPP. Вместе с тем, только на программе BEACOPP была выявлена гепатотоксичность 2 и 3 степени на всех этапах терапии. Статистически значимое увеличение показателей гепатотоксичности было зарегистрировано у пациентов после проведения ПХТ по программам BEACOPP в сравнении с пациентами, пролеченными по программе ABVD, при этом максимальные медианные значения выявлены у пациентов после проведения 6 курсов ПХТ (критерий Манна – Уитни) (Таблица 1).

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. Статистически значимых корреляционных связей между суммарными курсовыми дозами доксорубина, блеомицина, дакарбазина, прокарбазина, винкристина, винбластина и лабораторными и инструментальными показателями гепатотоксичности не обнаружено. Однако, было выявлено, что увеличение уровней маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ, ЛДГ) и холестаза (ГГТП), а также размеров левой и правой доли печени как проявления гепатотоксичности статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивались с нарастанием доз циклофосфида и этопозида на фоне программной ПХТ. Значимые предикторы поражения гепатобилиарного тракта по результатам ROC-анализа представлены в Таблице 2.

Было обнаружено, что риск развития статистически значимого повышения уровня лабораторных маркеров гепатотоксичности, представленных маркерами холестаза и цитолиза, а также увеличение размеров обеих долей печени повышается при кумуляции дозы этопозида $\geq 487,5$ мг и циклофосфида $\geq 3\ 009,5$ мг, которые входят в программную ПХТ по протоколу BEACOPP у больных ЛХ.

Структура гематологической токсичности у больных лимфомой Ходжкина. На фоне проводимой ПХТ от 1 к 6 курсу было выявлено нарастание степени миелотоксической супрессии, а также неуклонное углубление ее тяжести (СТСАЕ v5.0). Так, после проведения 1 курса ПХТ анемия 3-4 степени была выявлена у 1 больного (0,8%), в то время как после 6 курса она диагностирована у четверти больных (20 человек – 26,3%). Лейкопения и нейтропения после противоопухолевой терапии были обнаружены у 100% больных ЛХ, из них токсичность 3-4 ст. диагностировалась у почти 80% пациентов, увеличиваясь более чем в 2 раза в сравнении с показателями после 1 курса ПХТ (15,6% и 30,3% соответственно). В то же время после 1 курса специфической терапии у больных ЛХ тромбоцитопении тяжелой степени не выявлено, а после 6 циклов ПХТ она определялась уже более чем у 10% (8 больных) (Рисунок 3).

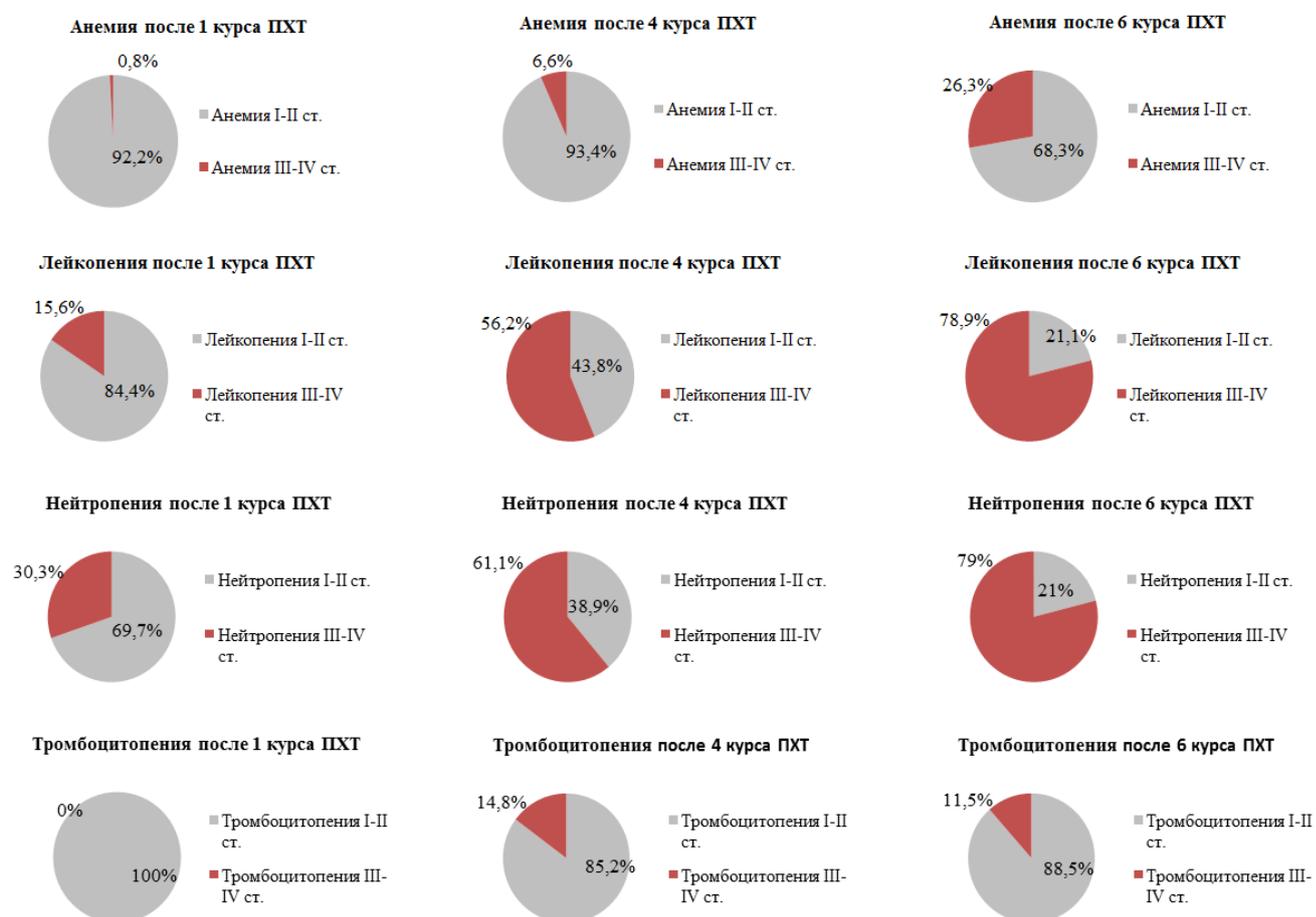


Рисунок 3 – Гематологическая токсичность у больных ЛХ (n = 122) после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ 1 линии

Таблица 3 – Медианные значения (с определением 25; 75 перцентилей) показателей общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по схемам АВВД и ВЕАСОРР

| Показатель | Группа пациентов с ЛХ после проведения АВВД (n = 42) | | | Группа пациентов с ЛХ после проведения ВЕАСОРР (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 |

Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ у больных ЛХ после программной ПХТ как проявление кардиологической токсичности. Согласно определенному критерию Манна-Уитни, было выявлено, что 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, однако находилось в пределах нормальных значений (68,7 % и 66,1 %, p < 0,001). Среди всех обследованных пациентов с ЛХ у 5 (4 %) человек после проведения программной ПХТ по протоколу ВЕАСОРР были диагностированы клинические проявления кардиомиопатии, проявляющиеся одышкой, снижением толерантности к физическим нагрузкам, отеком стоп и голеней, а медиана ФВЛЖ (с определением 25; 75 перцентилей) в данной группе больных статистически значимо снизилась до 47 % (p = 0,027).

В соответствии с определенными корреляционными связями Спирмена было обнаружено, что снижение показателя ФВЛЖ (%) у больных ЛХ после проведения ПХТ статистически значимо ($r = 0,25$, $p < 0,05$) ассоциировано с применением этопозида и циклофосфида на программе BEACOPP.

Исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов цитохромов P450, *GSTP1* и *ABCB1* у больных лимфомой Ходжкина и их связь с развитием гепатотоксических и кардиотоксических осложнений. По результатам проведенного MDR-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, было усилено влиянием rs2032582 2677G > T/A гена *ABCB1* и rs4244285 19154G > A гена *CYP2C19*. 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.

Согласно одностороннему дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса, нами было выявлено, что уровень АСТ и АЛТ у пациентов с ЛХ с ВВП rs1045642 3435C > T гена *ABCB1* был достоверно выше у больных, имеющих гомозиготу 3435TT. У больных ЛХ, носителей гетерозиготного генотипа rs2032582 2677GT гена *ABCB1*, отмечен более высокий уровень АЛТ, чем у пациентов-носителей гомозиготного генотипа 2677GG ($p = 0,03$). В то же время пациенты-носители генотипа rs1128503 1236CT гена *ABCB1* имели достоверно более высокие уровни АЛТ и АСТ после перенесенной химиотерапии по сравнению с обследуемыми, имеющими генотипы *ABCB1* 1236CC ($p < 0,001$ и $p = 0,005$) и 1236TT ($p = 0,010$). Было отмечено, что у пациентов с носительством гомозигот rs1128503 1236TT гена *ABCB1* и rs2032582 2677TT гена *ABCB1*, концентрация ЩФ была выше, чем у больных ЛХ с гомозиготами 1236CC и 2677GG ($p = 0,033$ и $p = 0,038$ соответственно), что может быть также связано с изменением транспортной активности Р-гликопротеина и увеличением гепатотоксического воздействия противоопухолевых препаратов.

Для определения роли ВВП генов цитохромов P450, участвующих в метаболизме противоопухолевых препаратов, в снижении сократительной способности миокарда у больных ЛХ после программной ПХТ, были рассчитаны ОШ (ДИ 95 %). Так, у пациентов с ЛХ, имеющих аллель 100T в генотипе по аллельному варианту *CYP2D6*10* и аллель 3608T в генотипе по аллельному варианту *CYP2C9*2*, а также делецию 2550A в генотипе по аллельному варианту *CYP2D6*3*, риск развития кардиотоксических эффектов был достоверно выше, чем у больных с гомозиготными генотипами 100CC *CYP2D6*10* ($\chi^2 = 7,7$, $p = 0,006$), 3608CC *CYP2C9*2* ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,027$) и 2550AA *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.

Исследование уровней экспрессии микроРНК у больных ЛХ и их связь с развитием гематологической токсичности и лекарственного повреждения печени после программной ПХТ I линии. Корреляционный анализ Спирмена продемонстрировал наличие положительной корреляционной связи между концентрацией АСТ и силой экспрессии let-7c-5p ($r = 0,42$, $p = 0,042$). Отмечена прямая корреляция между повышением уровня ЩФ и увеличением экспрессии miРНК-23a-3p ($r = 0,41$, $p = 0,043$), miРНК-148b-3p ($r = 0,48$, $p = 0,021$), miРНК-205-5p ($r = 0,45$, $p = 0,021$). Концентрация общего билирубина имела положительную связь с miРНК-96-5p ($r = 0,47$, $p = 0,021$), miРНК-150-5p ($r = 0,43$, $p = 0,034$), miРНК-183-5p ($r = 0,45$, $p = 0,032$) и была выше у больных ЛХ с увеличенной экспрессией указанных микроРНК.

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. Также было отмечено, что у пациентов с анемией средней и тяжелой степени наблюдаются более высокие уровни экспрессии miРНК-185-5p и miРНК-128-3p. Вероятно, данные результаты связаны с нарушением активации созревания и дифференцировки клеток, а также регуляции процессов апоптоза и экспрессии *CYP2C9*, что, по-видимому, приводит к более медленному восстановлению численности клеток-предшественниц костного мозга и углублению степени тяжести анемии у больных ЛХ.

Оценка качества жизни больных ЛХ в дебюте заболевания и после перенесенной программной ПХТ. Согласно проведенному 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. 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.

Была 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 ОЗ ($r = -0,36$, $p = 0,010$). При

этом 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 ($r = 0,30$, $p = 0,043$). Увеличение объема и интенсификации лечения больных ЛХ приводит к появлению токсических эффектов противоопухолевой терапии, связанных с метаболизмом и непосредственным действием цитостатических препаратов. Эмоциональное состояние больных ЛХ также ухудшалось при использовании большего количества курсов ПХТ ($r = -0,35$, $p = 0,015$). Вместе с тем, интенсивность болевого синдрома была выше у больных с распространенными стадиями заболевания, чем у пациентов с ранними стадиями ЛХ ($p = 0,040$), что, вероятно, 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.

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 формированию рефрактерности заболевания, уменьшению выживаемости больных, а также развитию тяжелых отдаленных последствий, инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов с ЛХ. 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.

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 этопозиды $\geq 487,5$ 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-7с-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-7с-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 этопозиды $\geq 487,5$ 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-7с-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-7с-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. MicroRNA expression profiling of diffuse large b-cell lymphoma / Yu. A. Veryaskina, S. E. Titov, I. V. Kovynev [and oth., including **Ya. Yu. Shebunyaeva**] // **Molecular Biology**. – 2023. – Т. 57, № 3. – Р. 475–481.

2. **Шебуняева, 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. // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 54–66.

3. 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.

4. 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.] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 64–76.

5. **Свидетельство о регистрации базы данных 2021623035** Российская Федерация. Полиморфные варианты генов цитохромов P450 1A, 2B, 3A в выборке больных лимфомой Ходжкина : № 2021622954 : заявл. 09.12.2021 : опубл. 20.12.2021 / **Шебуняева Я. Ю.**, Горева О. Б., Агеева Т. А., Гришанова А. Ю., Вавилин В. А., Поспелова Т. И. ; правообладатели ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». – 24 КБ.

6. **Свидетельство о регистрации базы данных 2021623005** Российская Федерация. Полиморфные варианты генов цитохромов P450 2C И 2D в выборке больных лимфомой Ходжкина : № 2021622947 : заявл. 09.12.2021 : опубл. 17.12.2021 / Горева О. Б., **Шебуняева Я. Ю.**, Агеева Т. А., Гришанова А. Ю., Поспелова Т. И., Вавилин В. А. ; правообладатели ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». – 24 КБ.

7. **Свидетельство о регистрации базы данных 2023620037** Российская Федерация. Полиморфные варианты генов транспортного белка MDR1 и фермента второй фазы метаболизма ксенобиотиков GSTP1 в выборке больных лимфомой Ходжкина / Горева О. Б., **Шебуняева Я. Ю.**, Агеева Т. А., Гришанова А. Ю., Поспелова Т. И., Вавилин В. А. : № 2022623850 : заявл. 20.12.2022 : опубл. 09.01.2023 ; правообладатели ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 156 КБ.

8. Войтко, М. С. Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске / М. С. Войтко, Е. В. Мезит, **Я. Ю. Шебуняева** // Вестник гематологии, The bulletin of hematology. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 32–33.

9. Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина / **Я. Ю. Шебуняева**, М. С. Войтко, Е. В. Мезит, В. А. Ступакова // Вестник гематологии, The bulletin of hematology. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 54–55.

10. Структура негематологических осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина / **Я. Ю. Шебуняева**, М. С. Войтко, Е. В. Мезит [и др.] // Гематология и трансфузиология : материалы V конгресса гематологов России, г. Москва. – 2020. – Т. 65, № 1 (приложение № 1.) – С. 243.

11. Структура гепатотоксических осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина / **Я. Ю. Шебуняева**, М. С. Войтко, Т. И. Поспелова [и др.] //

Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 9-й Всероссийской науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2020. – С. 138–139

12. Исследование полиморфизма гена *CYP1A1* у пациентов с лимфомой Ходжкина с различной эффективностью противоопухолевой терапии / **Я. Ю. Шебуняева**, Т. И. Пospelова, О. Б. Горева [и др.] // В книге: Злокачественные лимфомы : сборник тезисов постерной сессии XVIII Российской конференции с международным участием. – Москва, 2021. – С. 5–6.

13. Исследование полиморфизма генов цитохромов P450 у пациентов с лимфомой Ходжкина с различной эффективностью противоопухолевой терапии / **Я. Ю. Шебуняева**, Т. И. Пospelова, О. Б. Горева [и др.] // Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием Боткинские чтения, 23–24 апреля 2021 г. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 315–316.

14. Полиморфизм генов цитохрома P450 у пациентов с лимфомой Ходжкина и его связь с эффективностью программной полихимиотерапии / **Я. Ю. Шебуняева**, О. Б. Горева, А. Ю. Гришанова [и др.] // Материалы 12-й Российской (итоговой) науч.-практ. конкурс-конф. с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2021» : Т. 1. – Новосибирск, 2021. – С. 131–132.

15. The study of *GSTP1* and *MDR1* genes polymorphisms in Hodgkin's lymphoma and their link with chemotherapy response / M. S. Voytko, **Y. Y. Shebunyaeva**, O. Goreva [et al.] // *HemaSphere*. – 2022. – Т. 6. – С. 1937–1938.

16. Полиморфизм генов цитохрома P450 и переносимость противоопухолевой терапии у больных лимфомой Ходжкина / **Я. Ю. Шебуняева**, Т. И. Пospelова, В. А. Вавилин [и др.] // Наука и технологии Сибири. – 2023. – Выпуск 11, № 4. – С. 35–37.

17. **Шебуняева, Я. Ю.** Роль микроРНК в формировании токсичности программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина / **Я. Ю. Шебуняева**, Ю. А. Веряскина, Т. И. Пospelова // Гематология и трансфузиология (Материалы 7-го конгресса гематологов России, г. Москва). – 2024. – Т. 69, № 2 (приложение № 69.2.2024). – С. 365.

18. Пospelова, Т. И. Качество жизни больных лимфомой Ходжкина на разных этапах программной полихимиотерапии / Т. И. Пospelова, **Я. Ю. Шебуняева**, М. С. Войтко // Гематология и трансфузиология (Материалы 7-го конгресса гематологов России, г. Москва). – 2024. – Т. 69, № 2 (приложение № 69.2.2024). – С. 365.

19. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|-----------------------|--|
| АЛТ | – аланинаминотрансфераза |
| АСТ | – аспаргатаминотрансфераза |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ВНП | – вариант нуклеотидной последовательности |
| 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 |
| ЛДГ | – лактатдегидрогеназа |
| ЛХ | – лимфома Ходжкина |
| миРНК | – микроРНК |
| ОЗ | – общее здоровье |
| ОШ | – отношения шансов |
| ПЗ | – психическое здоровье |
| ПХТ | – полихимиотерапия |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| РНК | – рибонуклеиновая кислота |
| РФФ | – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием |
| РЭФ | – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием |
| СФ | – социальное функционирование |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ФВЛЖ | – фракция выброса левого желудочка сердца |
| ФФ | – физическое функционирование |
| ЭХО-КГ | – эхокардиографическое исследование |
| АВВД | – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин |
| ВЕАСОРР винкрестин | – циклофосфан, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, |
| СУР | – цитохромы Р450 |