

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Багдасарян Алина Арсеновна

**Прогнозирование риска развития неблагоприятных побочных реакций
доксорубицина у пациенток с HER2- негативным раком молочной железы
на основании генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома
P-450 и P-гликопротеина**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор

Филоненко Елена Вячеславовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, роль иммунофенотипов в выборе тактики лечения.....	13
1.1.1. Эпидемиология.....	13
1.1.2. Факторы риска рака молочной железы.....	14
1.1.3. Роль иммунофенотипов рака молочной железы в выборе тактики лечения.....	15
1.2. Комплексный подход к лечению рака молочной железы.....	16
1.3. Доксорубин в фармакотерапии рака молочной железы.....	17
1.3.1. Фармакокинетические параметры доксорубина.....	18
1.3.2. Механизм действия доксорубина.....	18
1.3.3. Метаболизм доксорубина.....	19
1.3.4. Место доксорубина в фармакотерапии рака молочной железы.....	20
1.3.5. Препараты доксорубина, зарегистрированные на территории Российской Федерации.....	20
1.4. Кардиотоксичность при применении доксорубина.....	23
1.4.1. Патогенез кардиотоксичности доксорубина.....	24
1.4.2. Факторы риска кардиотоксичности доксорубина.....	26
1.4.3. Диагностика кардиотоксичности доксорубина.....	27
1.5. Персонализация подходов к повышению безопасности применения доксорубина.....	29
1.5.1. Варианты полиморфизмов генов, кодирующих CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и P-гликопротеин.....	30
1.5.2. Влияние генетических полиморфизмов на концентрацию доксорубина в крови и его клиренс.....	31
1.5.3. Влияние генетических полиморфизмов на опухолевый ответ и исход заболевания.....	33

1.5.4. Влияние генетических полиморфизмов на возникновение гематотоксичности	34
1.5.5. Влияние генетических полиморфизмов на возникновение кардиотоксичности	37
1.6. Заключение.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Клиническая характеристика больных	40
2.2. Фармакотерапия основного заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний.....	45
2.3. Методы исследования	48
2.3.1. Дизайн исследования	48
2.3.2. Рутинные методы исследования	49
2.3.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	53
2.3.4. Статистическая обработка данных	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	59
3.1. Результаты исследования полиморфизмов генов пациенток.....	59
3.2. Встречающиеся комбинации полиморфизмов	62
3.3. Структура нежелательных явлений	66
3.4. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ	70
3.5. Результаты ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ)	75
3.6. Результаты определения концентрации доксорубицина в плазме крови	79
3.7. Результаты определения уровня тропонина I.....	82
3.8. Соотношение уровня доксорубицина и тропонина I.....	83
3.9. Риск развития нежелательных явлений и уровень доксорубицина	85
3.10. Риск развития острой или ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина и уровень тропонина I.....	92
3.11. Влияние сопутствующих заболеваний пациенток на проявления кардиотоксичности доксорубицина.....	94
3.12. Взаимосвязь генотипов пациенток с минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови	98

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одним из самых встречаемых видов злокачественных опухолей среди женщин является рак молочной железы [232]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, лечение рака молочной железы включает использование химиотерапии (неoadьювантной и адьювантной), лучевой терапии, гормональной терапии и хирургического вмешательства [10]. Одним из компонентов химиотерапии является доксорубицин, препарат, относящийся к классу антациклиновых антибиотиков.

Возможными нежелательными реакциями доксорубицина являются миелосупрессия, диспептические явления, изъязвления желудочно-кишечного тракта, алоpecia, а также кардиотоксичность, которая может проявляться в виде возникновения аритмий, перикардита или миокардита, бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка, развития дилатационной или рестриктивной кардиомиопатии [17].

Полиморфизмы генов, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств, могут влиять на фармакокинетические процессы и, тем самым, на уровень концентрации в плазме крови, и, соответственно, на эффективность и/или безопасность фармакотерапии. Актуальным является исследование ассоциации концентрации доксорубицина в плазме крови пациентов и наличия полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома участвующие в метаболизме (CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19), а также АТФ-связывающего *кассетного транспортёра* (ABC), который играет важную роль в множественной лекарственной устойчивости за счёт активного клеточного эффлюкса лекарственных средств.

Степень разработанности темы исследования

Фармакогенетика является активно развивающейся областью медицины и в настоящее время постепенно внедряется в клиническую практику. Обнаружение носительства определённых полиморфизмов генов может являться предиктором отсутствия терапевтического эффекта лекарственных средств или повышенного риска развития нежелательных лекарственных реакций. Особенно актуальна данная проблема в лечении онкологических заболеваний ввиду широкого ряда нежелательных реакций противоопухолевых препаратов и их тяжести.

В настоящее время не определены фармакогенетические маркёры увеличения риска нежелательных реакций доксорубицина, что явилось основанием для проведения данного диссертационного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Повышение безопасности фармакотерапии доксорубицином у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы путём разработки подходов к прогнозированию нежелательных реакций на основе индивидуальных особенностей системы биотрансформации.

Задачи исследования:

- Изучить частоту и структуру неблагоприятных побочных реакций при применении доксорубицина у пациенток с раком молочной железы;
- Изучить частоту и проявления кардиотоксичности доксорубицина у пациенток с раком молочной железы с помощью ЭхоКГ, суточного холтеровского мониторирования ЭКГ, определения уровня тропонина I;
- Изучить влияние наличия полиморфизмов генов, кодирующих CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19 и P-гликопротеин, на развитие нежелательных лекарственных реакций доксорубицина;

- Проанализировать взаимосвязь концентрации доксорубицина в плазме крови у пациенток с раком молочной железы и вероятности наступления нежелательных лекарственных реакций;
- Оценить возможность использования генотипирования изоферментов цитохрома P450 и P-гликопротеина для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций при применении доксорубицина у пациенток с раком молочной железы.

Научная новизна

Впервые на российской популяции пациентов проведено фармакогенетическое исследование с целью прогнозирования возникновения неблагоприятных реакций доксорубицина у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы.

Впервые установлена взаимосвязь между полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1 и вероятностью возникновения НЛР.

Впервые проанализирована взаимосвязь между концентрацией доксорубицина в плазме крови и вероятностью возникновения НЛР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые определены генотипы, которые сопряжены со статистически значимо более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови.

Обнаружена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития алопеции.

Выявлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития тошноты.

Установлена статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и повышением концентрации тропонина I.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В работе использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. В исследовании приняли участие 69 пациенток в возрасте от 18 до 84 лет женского пола, которым был подтверждён диагноз рака молочной железы с использованием биопсийного материала и иммуногистохимического исследования с определением рецепторного статуса опухоли и классификации TNM.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Проведение данного исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-20 заседания Локального этического Комитета от 22.01.2020.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие предшествующей сердечно-сосудистой патологии без снижения фракции выброса левого желудочка не увеличивает риск развития антрациклиновой кардиотоксичности;
2. Повышение уровня тропонина I является биомаркёром возникновения острой кардиотоксичности доксорубицина;
3. Носительство гомозиготных генотипов 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ гена *ABCB1* ассоциировано со статистически значимо более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови по сравнению с носительством других генотипов;
4. Существует статистически значимая корреляция между более высокой минимальной равновесной концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития тошноты, увеличением риска развития алопеции.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточным объёмом группы пациентов, включённых в исследование, которым проводились необходимые диагностические методы клинического и лабораторного обследования в соответствии с требованиями текущего законодательства. Достоверность результатов исследования подтверждается современными методами научных исследований в рамках данной диссертационной работы: анализ полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX-96 с использованием флуоресцентных зондов FAM и HEX, и определение уровня доксорубицина с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS.

Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 24.03.2025 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов диссертационного исследования: разработка дизайна исследования и методов его выполнения, формулировка актуальности исследования, анализ литературных данных, включение пациентов в исследование и ведение их на всех этапах, сбор образцов крови и участие в проведении исследований уровня доксорубицина в крови и полиморфизма генов. На основании проведенных исследований и клинических данных автор самостоятельно сформировал базу полученных данных, провел ее статистическую обработку, сформулировал результаты и выводы исследования. Автором были подготовлены и опубликованы печатные работы в научных журналах.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол №4 от 25.11.2019 г.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности в соответствии с п 6. – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 10. – Проведение фармакогенетических исследований; п. 20 – Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности в соответствии с п. 5 – Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих результаты диссертации: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 3 статьи; иные публикации по результатам исследования – 3 статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, содержащих актуальный обзор литературы, сведения о пациентах и методах исследования, результаты проведённых обследований и обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 10 рисунками. Библиографический указатель включает 236 работ, из них на русском языке 12 источников, 224 работы – на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, роль иммунофенотипов в выборе тактики лечения

1.1.1. Эпидемиология

В соответствии с данными ВОЗ онкологические заболевания занимают первое место в рейтинге глобального бремени болезней с показателями DALYs равными 137,4 и 107,1 миллионов для мужчин и женщин соответственно [232]. Рак молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является самой частой причиной смертей, связанных с появлением злокачественных опухолей. Каждый год во всём мире диагностируются 1,67 миллионов новых случаев, что составляет 25% от всех выявленных онкологических заболеваний [3, 103]. У 20-30% женщин с данной патологией выявляются отдалённые метастазы, что в итоге приводит к 400-500 тысяч смертей в год [52]. При первичном обращении метастатический рак молочной железы выявляется примерно у 50 тысяч женщин в год [135]. Хотя такая стадия заболевания характеризуется плохим прогнозом, медианная выживаемость имеет тенденцию к увеличению и в настоящий момент составляет 26 месяцев [211]. В среднем для рака молочной железы любой формы и стадии пятилетняя выживаемость составляет 80-85% [141].

Уровни заболеваемости рака молочной железы и смертности от него примерно одинаковы для Великобритании, Канады и США и равны 129,2, 99,7 и 123,1 на 100 000 женщин соответственно [24]. Заболеваемость в Европе в среднем составляет 94,2 на 100 000, варьируясь от 63,4 на 100 000 в Центральной и Восточной Европе до 126,8 на 100 000 в Западной Европе [44]. В странах Африки и Азии уровень заболеваемости меньше и составляет 28,0 на 100 000 в странах Африки и 29,6 на 100 000 в странах Азии [114].

В Российской Федерации в 2018 году выявлено 70 682 новых случаев рака молочной железы при среднем возрасте заболевших 61,5 года. В течение 10 лет произошло увеличение количества пациенток, у которых заболевание было выявлено на ранних стадиях, данный показатель увеличился с 62,7% до 71,2%. Но в то же время рак молочной железы занимает первое место в структуре смертности женского населения [10].

1.1.2. Факторы риска рака молочной железы

Большинство случаев рака молочной железы имеют спорадический характер и возникают у пациенток без отягощённого семейного анамнеза. Их появление зависит от множества факторов, среди которых пожилой возраст, ожирение, избыточное употребление алкоголя, курение, воздействие радиоактивного излучения, заместительная гормональная терапия. Известны гены, мутации в которых приводят к большему риску развития рака молочной железы, к ним относят гены BRCA1 и BRCA2 [134]. Но случаи появления рака молочной железы, связанные с генетическими мутациями, составляют лишь 5-10% [217]. По данным Национального Института Онкологии около 10% случаев рака молочной железы связаны с мутациями в генах [59]. Опухоли, возникшие вследствие мутации гена BRCA1, чаще имеют базальноклеточный фенотип и не экспрессируют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, а также HER2, таким образом при гистологическом исследовании такая опухоль определяется как трипл-негативная [112]. Риск развития рака молочной железы у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 равен примерно 30-85% [163]. Наряду с BRCA1 и BRCA2 высокопенетрантными генами являются также гены PTEN [133], TP53 [230], CDH1 [57] и STK11 [109]. Согласно рекомендациям [42, 190], женщинам с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 следует проводить самостоятельный осмотр и пальпацию молочных желёз, начиная с 18 лет. Ежегодное инструментальное обследование молочных желез с помощью маммографии, УЗИ или МРТ

рекомендовано женщинам в возрасте от 40 до 84 лет, так как раннее выявление рака молочной железы снижает вероятность летального исхода на 20-40% [199].

1.1.3. Роль иммунофенотипов рака молочной железы в выборе тактики лечения

Важную роль в решении вопроса о выборе тактики лечения играет определение экспрессии рецепторов опухоли, среди которых выделяют эстрогеновые, прогестероновые, HER2, а также маркер клеточной пролиферации Ki-67 [43].

Около 70-75% злокачественных опухолей молочной железы экспрессируют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. В данном случае опухоль классифицируется как люминальный тип рака молочной железы [130]. Такой вид злокачественного новообразования молочной железы характеризуется меньшим размером и лучшим прогнозом. ER-позитивные опухоли менее агрессивные и имеют благоприятный прогноз. Экспрессия прогестероновых рецепторов обычно сопряжена с экспрессией эстрогеновых рецепторов [229]. В редких случаях, от 0,2% до 10%, опухоль имеет фенотип ER-негативная и PR-позитивная, в свою очередь около 40% злокачественных новообразований ER-позитивные и PR-негативные [129]. По сравнению с ER- и PR-позитивными опухолями двойные негативные новообразования характеризуются низкой степенью клеточной дифференцировки, большим объёмом опухоли и высокой степенью экспрессии генов клеточной пролиферации [143].

HER2, или рецептор эпидермального фактора роста 2 типа, является трансмембранной тирозиновой протеинкиназой, представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, активация которого запускает пролиферацию опухолевых клеток ткани молочной железы. Обычно данный процесс характеризуется ранними отдалёнными метастазами и плохим прогнозом. Онкоген HER2 располагается на длинном плече 17-ой хромосомы (17q12), является мономерным белком, состоящим из трёх главных доменов:

экстрацеллюлярного, гидрофобного трансмембранного и внешнего карбокситерминального. Последний, в свою очередь, включает в себя околосмембранный отдел, тирозинкиназу и С-терминальный аутофосфорилирующийся конец [185]. Внешний домен играет основную роль в межрецепторном взаимодействии [198]. Согласно имеющимся данным, HER2-позитивный рак молочной железы встречается в 20-30% случаев [132]. HER2-позитивные злокачественные опухоли характеризуются плохим прогнозом. Такой тип опухолей относительно резистентен к гормональной терапии, что зависит от уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. При обнаружении HER2-позитивного рака молочной железы наряду с терапией препаратами антрациклинового ряда или таксанами рекомендовано применение трастузумаба, мишенью которого является данный тип рецепторов. Антрациклины в более высоких дозировках обуславливают лучший ответ опухоли, в то время как при применении таксанов больших доз не требуется.

Опухоли, в которых отсутствуют рецепторы к эстрогену и прогестерону, а также экспрессия HER2, называются трипл-негативными [158]. Такой вид встречается в 12-17% от всех случаев рака молочной железы, обычно поражает молодых пациенток и характеризуется плохим прогнозом [98].

Наряду с вышеупомянутыми рецепторами в злокачественных новообразованиях определяют экспрессию андрогеновых рецепторов. Данный вид рецепторов определяется в 90% ER-позитивных и в 55% ER-негативных опухолях [210]. Андрогеновые рецепторы являются возможным прогностическим маркером и терапевтической мишенью в лечении рака молочной железы.

1.2. Комплексный подход к лечению рака молочной железы

Лечение рака молочной железы включает в себя несколько этапов, среди которых неoadъювантная терапия; оперативное вмешательство; лучевая, адъювантная терапия и гормональная терапия. Использование неoadъювантной

терапии требуется при наличии прогрессирующей или неоперабельной опухоли с целью уменьшения её размера и перевода в операбельное состояние [3, 149]. Также оценивается ответ опухолевой ткани на терапию, позволяя подобрать эффективную схему и лекарственную дозировку [160]. Адьювантная терапия может включать в себя местную лучевую терапию, терапию цитостатиками, таргетную терапию, а также комбинации вышеуказанных методов.

Обычно при лечении рака молочной железы используются комбинации алкилирующих препаратов (циклофосфамид) и антиметаболитов (метотрексат и 5-флуороцил) с целью уменьшения риска рецидива опухоли [26]. Доказано, что полихимиотерапия характеризуется более высоким ответом опухоли, чем монотерапия, меньшей резистентностью к лечению, большей эффективностью, возможностью использовать меньшие дозы препаратов.

Химиотерапия в лечении рака молочной железы включает в себя использование неoadьювантной терапии до начала хирургического лечения, лучевой терапии и назначения адьювантной терапии [188]. В рамках адьювантной химиотерапии злокачественных новообразований молочной железы возможны комбинации либо двух и более химиотерапевтических препаратов, либо сочетание химиотерапевтического препарата и гормональной или иммунотерапии [96]. Такие схемы лечения включают в себя использование циклофосфамида, препаратов антрациклинового ряда, таксанов, а также препаратов, содержащих платину [3].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям одним из компонентов адьювантной терапии является доксорубицин [3].

1.3. Доксорубицин в фармакотерапии рака молочной железы

Доксорубицин является представителем класса антрациклиновых антибиотиков, синтезируется с помощью бактерий *Streptomyces peucetius*. К этой же группе лекарственных препаратов относят даунорубицин, идарубицин и эпирубицин.

1.3.1. Фармакокинетические параметры доксорубина

Начальный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 5 минут, что говорит о быстром распределении доксорубина в тканях. Терминальный $T_{1/2}$ составляет 20-48 часов. Связь доксорубина и его главного метаболита, доксорубинола, с белками плазмы составляет 74-76% и не зависит от концентрации доксорубина в плазме. $T_{1/2}$ доксорубинола сходен с таковым доксорубина. Соотношение между AUC доксорубинола и AUC доксорубина по сравнению с доксорубином составляет 0,4-0,6. Доксорубин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Клиренс доксорубина осуществляется, в основном, путем метаболизма и экскреции с желчью: около 40% дозы выводится с желчью в течение 5 дней. Только 5-12% доксорубина и его метаболитов обнаруживается в моче за тот же период времени. Менее 3% дозы в виде доксорубинола выводится с мочой в течение 7 дней [6].

1.3.2. Механизм действия доксорубина

Механизм действия данной группы противоопухолевых препаратов заключается в интеркаляции в молекулу ДНК путём ингибирования топоизомеразы II [41]. Топоизомераза II человека (hTop II) состоит из четырех доменов: двух N-концевых доменов, основного домена и C-концевого домена [125]. Уровень экспрессии топоизомеразы человека IIa (hTop IIa) зависит от фаз клеточного цикла, в то время как экспрессия топоизомеразы человека IIb (hTop IIb) от фазы деления клеток зависит меньше [212]. Топоизомераза II ковалентно присоединяет тирозин к 5'-концу разорванной ДНК, высвобождая свободный 3'-конец, что приводит к формированию ДНК-дуплекса [68]. Так как данный фермент способен разделять нити ДНК с последующим их лигированием, он участвует во многих важнейших ядерных процессах, например транскрипции репликации и рекомбинации. Снижение активности топоизомеразы II приводит к клеточной гибели, а также транслокации ДНК. Путём молекулярного докинга

исследователи определили механизм взаимодействия доксорубицина, молекулы ДНК и топоизомеразы II. Было показано, что молекула доксорубицина в расщепленной ДНК располагается между парами оснований гуанин-цитозин. Между топоизомеразой и доксорубицином образуются три водородные связи. Гидроксильные группы в участке Ser740 и в положении C-11 антрахинонового фрагмента, а также Thr744 образуют связь с карбонильным кислородом, расположенным в положении C-12 молекулы доксорубицина. Последняя водородная связь образуется между боковой цепью участка Gln-750 и C-14. [175]. Существует два основных пути ингибирования каталитического цикла. В начале цикла доксорубицин может мешать связыванию ДНК, что предотвращает релаксацию или катенацию ДНК топоизомеразой II. Более того, доксорубицин может предотвращать повторное лигирование G-сегмента цепи ДНК. Таким образом, происходит разрушение структуры ДНК и ингибирование её последующего образования, запускается апоптоз клеток. Связанный с железом доксорубицин также запускает оксидативное повреждение ДНК с помощью свободных радикалов. Считается, что активные формы кислорода образуются с помощью различных механизмов, включая взаимодействие с молекулярным железом и окислительно-восстановительный цикл хинонового фрагмента доксорубицина [220].

1.3.3. Метаболизм доксорубицина

Фармакокинетические процессы заключаются в трёх основных метаболических путях: двухэлектронное восстановление с образованием доксорубинола, одноэлектронное восстановление с образованием семихинона и дегликозилирование с образованием агликона [150]. В процессе метаболизма доксорубицина участвует ряд белков, среди которых CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и Р-гликопротеин [101, 193, 200, 224]. Следовательно, метаболизм данного лекарственного средства зависит от варианта полиморфизма генов, кодирующих данные компоненты системы биотрансформации [3].

1.3.4. Место доксорубицина в фармакотерапии рака молочной железы

Доксорубицин входит в состав адъювантной и неоадъювантной схем лечения рака молочной железы. Согласно российским клиническим рекомендациям в зависимости от комбинации препаратов его дозировка может составлять от 30 до 75 мг/м². Для лечения HER2-негативного рака молочной железы применяют режим AC, в который входят доксорубицин в комбинации с циклофосфамидом, который проводится четырёхкратно (AC x 4). За режимом AC может следовать терапия таксанами (AC x 4 → D x 4; AC x 4 → P x 12; AC x 4 → P x 4). Такие же схемы используются и при лечении HER2-позитивного рака молочной железы, но в комбинации с таргетной терапией. В рекомендациях европейского общества медицинской онкологии также указан режим AC для лечения рака молочной железы и приведены сведения о том, что четыре курса данного режима эквивалентны по эффективности шести курсам режима, содержащего циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил [2, 78]. Таким образом, доксорубицин является компонентом режима первой линии лечения рака молочной железы, что обуславливает его широкое применение.

1.3.5. Препараты доксорубицина, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Согласно государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС) на рынке РФ зарегистрированы 3 лекарственных формы доксорубицина: лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; раствор для внутрисосудистого и внутривенного введения; концентрат для приготовления раствора для инфузий [6]. Фирмы-производители, торговые названия и формы выпуска указаны в таблице 1.

Таблица 1 – Лекарственные средства, содержащие доксорубицин, зарегистрированные на территории Российской Федерации [9]

	МНН	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца РУ ЛС	Страна держателя или владельца РУ ЛС	№ РУ ЛС
Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения					
1.	Доксорубицин	Доксорубицин	Республика Беларусь	Республиканское унитарное производственное предприятие "Белмедпрепараты" (РУП "Белмедпрепараты")	ПП-006268
2.	Доксорубицин	Никорубицин	Россия	Акционерное общество "Фармасинтез-Норд" (АО "Фармасинтез-Норд")	ПП-005283
3.	Доксорубицин	Доксорубицин	Россия	АО "Омутнинская научная опытно-промышленная база" (АО "ОНОПБ")	ПП-003280
4.	Доксорубицин	Доксорубицин-ДЕКО	Россия	Общество с ограниченной ответственностью "КОМПАНИЯ "ДЕКО" (ООО "КОМПАНИЯ "ДЕКО")	ПП-003190
5.	Доксорубицин	Доксорубицин-РОНЦ®	Россия	Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России)	ПП-002524
6.	Доксорубицин	Синдроксоцин	Исландия	Актавис Групп ПТС ехф	ПП-002670
7.	Доксорубицин	Доксорубицин-ЛЭНС®	Россия	Общество с ограниченной ответственностью "ВЕРОФАРМ" (ООО "ВЕРОФАРМ")	Р N000005/01
8.	Доксорубицин	Доксорубицин-Тева	Израиль	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд	Т N015001/01
9.	Доксорубицин	Доксорубицин-Ферейн®	Россия	Публичное акционерное общество "Брынцалов-А" (ПАО "Брынцалов-А")	Р N003268/01
10.	Доксорубицин	Адрибластин® НоваМедика быстрорастворимый	Россия	ООО "НоваМедика"	Т N013798/01
Раствор для внутрисосудистого и внутривенного введения					
11.	Доксорубицин	Доксорубицин-ЛЭНС®	Россия	Общество с ограниченной ответственностью "ВЕРОФАРМ" (ООО "ВЕРОФАРМ")	ПП-002609
Концентрат для приготовления раствора для инфузий					
12.	Доксорубицин	Келикс®	Россия	ООО "Джонсон & Джонсон"	Т N015921/01

Зарегистрирован на территории РФ для медицинского применения пегилированный липосомальный доксорубицин, обладающий пролонгированным действием. Липосомы, замкнутые пузырьки, состоящие из фосфолипидных слоёв, могут содержать как гидрофильный, так и гидрофобный лекарственный препарат. Данная лекарственная форма поддерживает оптимальную скорость высвобождения препарата, концентрацию в плазме крови, а гидрофобная оболочка позволяет липосомам проникнуть внутрь клеток-мишеней [22]. Под влиянием активного вещества, полиэтиленгликоля, происходит изменение фармакокинетической кривой: увеличивается период полувыведения конъюгата; поддерживается стабильная концентрация за счёт увеличения молярной массы препарата, изменения конформации молекулы, плотности её поверхности [62]. Таким образом, это позволяет оптимизировать фармакокинетические параметры доксорубицина в сторону более длительного и стабильного поддержания его концентрации в крови, тем самым улучшая терапевтический эффект [161]. Hunault-Berger и соавт. (2011) провели рандомизированное исследование, посвящённое сравнению переносимости пегилированного липосомального доксорубицина и пролонгированной инфузии доксорубицина, а также исхода заболевания после лечения [16]. В исследовании участвовали 60 пациентов. В группе пациентов, получавших пегилированный липосомальный доксорубицин, наблюдалось меньше случаев развития тяжёлой нейтропении ($p = 0,05$), тромбоцитопении ($p = 0,03$), анемии, требующей переливания эритроцитарной массы ($p = 0,04$), а также развития грамотрицательных инфекций ($p = 0,02$). Также отмечено снижение количества случаев развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой пациентов, получавших пролонгированную инфузию доксорубицина (1/29 против 6/31). Но использование пегилированного липосомального доксорубицина не влияло на исход заболевания несмотря на его более низкую токсичность.

Опубликованы данные по разработке новых методов доставки лекарственных средств к клеткам-мишеням. В исследовании Liang и соавт. Были разработаны наночастицы, содержащие пегилированный доксорубицин и оксид

железа (III) [75]. На культуре раковых клеток толстой кишки показано, что такая форма доксорубина обуславливает меньшую экспрессию ДНК. Помимо этого, применение магнитных наночастиц улучшает визуализацию опухоли на МРТ, что позволяет оптимизировать оценку ответа новообразования на химиотерапию.

Синтезированы магнитные частицы, в составе которых содержится мезопористый углерод. В исследовании Chen и соавт. [97] эти частицы были конъюгированы с фолиевой кислотой. In vitro показано, что за счёт рН-зависимого высвобождения доксорубина такие частицы в большей степени влияют на жизнедеятельность раковых клеток и оказывают меньший системный токсический эффект. Новые технологии направленной доставки доксорубина являются перспективными для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии и нуждаются в дальнейшем исследовании.

1.4. Кардиотоксичность при применении доксорубина

Препараты антрациклинового ряда обладают рядом нежелательных реакций, среди которых выделяют миелосупрессию, диспептические явления, изъязвления желудочно-кишечного тракта, алопецию. Самым тяжелым осложнением терапии антрациклинами является кардиотоксичность. Принято выделять три типа кардиотоксичности: острая, ранняя хроническая и поздняя хроническая [12, 79].

Острая кардиотоксичность развивается в течение недели после приёма антрациклинов и проявляется в виде аритмий, остро возникшей левожелудочковой недостаточности вследствие перикардита или миокардита. С помощью электрокардиограммы обнаруживаются изменения сегмента ST, зубца T, уменьшение амплитуды комплекса QRS, удлинение сегмента QT. Наиболее частым проявлением ранней кардиотоксичности является возникновение синусовой тахикардии. Возможно возникновение других видов аритмий, вплоть до фибрилляции предсердий. Данный вид кардиотоксичности является редким и обратимым явлением [12, 197].

Ранняя хроническая кардиотоксичность развивается в течение периода, не превышающего один год, в то время как для поздней хронической требуется несколько лет после проведения последнего курса химиотерапии [184]. Ранняя хроническая кардиотоксичность является наиболее часто встречающейся: её наблюдают примерно у 98% пациентов. Она проявляется в виде асимптоматического снижения фракции выброса левого желудочка. Впоследствии это может привести к развитию хронической сердечной недостаточности. Медианное значение срока развития **поздней хронической** кардиотоксичности равно семи годам [32]. В результате у пациентов, получавших антрациклины, развивается дилатационная или рестриктивная кардиомиопатия [107].

1.4.1. Патогенез кардиотоксичности доксорубицина

Патогенез кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков до конца остаётся неясен. Считается, что основными факторами, влияющими на сердечную функцию, являются образование активных форм кислорода, повреждение структуры ДНК путём взаимодействия с топоизомеразой II, индукция апоптоза кардиомиоцитов и ингибирование синтеза клеточных белков.

Образование активных форм кислорода обусловлено дисфункцией митохондрий. Доксорубицин имеет высокий аффинитет к кардиолипину – белку внутренней мембраны митохондрий, который поддерживает нормальную структуру органеллы, её функцию и метаболизм [119]. Взаимодействие доксорубицина и кардиолипина приводит к нарушению работы трансмембранного липопротеидного комплекса I, III и IV электронно-транспортной цепи. Ферменты, обеспечивающие образование активных форм кислорода, могут преобразовывать доксорубицин до семихинона за счёт восстановления хинонового фрагмента. НАДФ-редуктазы и НАДФН-оксидазы плазматической мембраны способны окислять хиноновый фрагмент доксорубицина с образованием семихинонового радикала. Они в свою очередь реагируют с кислородом с последующим

образованием супероксид аниона. Это влечёт за собой синтез других активных форм кислорода, например, перекиси водорода, гидроксильных радикалов, активных форм азота, пероксинитрит-аниона [25]. В результате доксорубицин снова превращается в хиноновую форму. Таким образом, данный цикл превращений может приводить к дальнейшему образованию большого количества активных форм кислорода, которые приводят к перекисному окислению липидов и окислительному стрессу белков и молекулы ДНК, а также к повреждению митохондриальной ДНК. Митохондрии приобретают повышенную проницаемость, что ведёт к их дисфункции и снижению уровня АТФ. В работе Zhao и Zhang исследован механизм доксорубицин-индуцированного апоптоза культуры плюрипотентных стволовых клеток, полученных из кардиомиоцитов [234]. Установлено, что доксорубицин и другие антрациклины значительно усиливали экспрессию рецепторов клеточной гибели (TNFR1, Fas, DR4 и DR5) в кардиомиоцитах как на белковом уровне, так и на уровне мРНК. Клетки подверглись спонтанному апоптозу, который впоследствии усилился путём воздействия лигандов семейства TNF, запускающих апоптоз (TRAIL).

В образовании большого количества активных форм кислорода при терапии антрациклинами также принимает участие свободное железо. Доксорубицин обладает высоким аффинитетом к железу и образует с ним комплекс, который запускает каскад реакций, приводящих к перекисному окислению липидов и избыточному образованию активных форм кислорода [62]. В исследовании Ichikawa и соавт., проведённом на кардиомиоцитах мышей, было продемонстрировано, что сверхэкспрессия ABCB8, митохондриального белка, который способствует экспорту железа *in vitro*, снижает уровень митохондриального железа, а также количество активных форм кислорода, что приводит к меньшему риску развития кардиотоксичности доксорубицина [48]. Установлено, что развитие кардиотоксичности было более частым при более высоком уровне митохондриального железа. Пациентам, получающим антрациклины, также рекомендован приём дексразоксана, который обладает

кардиопротективным действием, происходящим за счёт его связывания с железом [23].

Роль в развитии кардиотоксичности в большей степени играет топоизомераза $\text{II}\beta$, так как именно данная изоформа находится в кардиомиоцитах [29]. Изоформа $\text{II}\alpha$ в свою очередь экспрессируется в опухолевых клетках и отсутствует в кардиомиоцитах. Делеция гена топоизомеразы $\text{II}\beta$ защищает кардиомиоциты от вызванного антрациклинами повреждения ДНК и снижает продукцию активных форм кислорода. В исследовании Zhang и соавт. подтверждено, что специфическая делеция топоизомеразы 2β защищает кардиомиоциты от вызванных доксорубицином двухцепочечных разрывов ДНК и изменений транскриптома, которые приводят к дефектам генеза митохондрий и образованию активных форм кислорода, что также позволяет предположить связь кардиотоксичности антрациклинов и топоизомеразы 2β [113].

1.4.2. Факторы риска кардиотоксичности доксорубицина

К факторам риска кардиотоксичности доксорубицина относят возраст старше 60 лет, курение, уже имеющиеся на момент начала терапии сердечно-сосудистые заболевания (перенесённый инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка менее 50-55% и др.) заболевания, обуславливающие сердечно-сосудистые осложнения (сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия и т.д.) [109].

Кумулятивная доза также играет значение в развитии кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков. Считается, что возникновение кардиотоксичности обусловлено кумулятивной дозой доксорубицина $400\text{-}700\text{ мг/м}^2$ у взрослых и 300 мг/м^2 у детей [3, 147]. Ряд исследований показывает ассоциацию между кумулятивной дозой доксорубицина и риском развития кардиотоксичности. В работе Raj и соавт. (2014) показано экспоненциальное увеличение риска развития кардиотоксичности в соответствии с кумулятивной

дозой [184]. Доля пациентов, у которых в ходе исследования наблюдалось кардиологическое событие, составила 7% при получении доксорубицина в дозе 150 мг/м². При повышении кумулятивной дозы до 250 мг/м², 350 мг/м², 450 мг/м² и 550 мг/м² наблюдалось увеличение доли пациентов, у которых были зафиксированы кардиологические события, до 9%, 18%, 38% и 65% соответственно.

Европейское общество кардиологов в своих последних рекомендациях, посвящённых кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, также приводит данные о возникновении дисфункции левого желудочка на фоне терапии доксорубицином при его разных кумулятивных дозах. Доля возникновения дисфункции левого желудочка равнялась 3-5%, 7-26% и 18-48% при кумулятивных дозах доксорубицина соответственно 400 мг/м², 550 мг/м² и 700 мг/м² соответственно [13].

Исследование Quintana и соавт. [80] было проведено для оценки риска развития кардиотоксичности на фоне продолжительной инфузии. Ни у одного из 48 пациентов, включённых в исследование, не развились симптомы сердечной недостаточности. Однако у четырёх из 38 (10%) пациентов было зафиксировано бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка $\geq 10\%$. Двадцать три пациента получили все шесть 72-часовых циклов доксорубицина со средней кумулятивной дозой 540 мг/м². Среди этих пациентов у одного пациента (4%) развилась субклиническая кардиотоксичность. Таким образом, согласно результатам данного исследования, можно рассматривать продолжительную инфузию доксорубицина как способ снижения риска развития кардиотоксичности без снижения эффективности препарата.

1.4.3. Диагностика кардиотоксичности доксорубицина

Помимо определения фракции выброса левого желудочка используется ряд других исследований повреждения сердечной мышцы антрациклинами. Среди них

мониторинг ЭКГ, позволяющий зафиксировать наличие нарушений ритма сердца. Наиболее частыми патологическими изменениями являются синусовая тахикардия, изменения сегмента ST и зубца T, удлинение интервала QT, а также желудочковые экстрасистолы [31]. К дополнительным инструментальным обследованиям также относят тканевую доплеровскую визуализацию, радионуклидную ангиографию и биопсию сердечной мышцы.

Биохимическими маркёрами сердечного повреждения являются уровень сердечного тропонина и мозговой натрийуретический пептид типа В. Их повышение может быть бессимптомным и появляться до уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В исследовании McGowan и соавт. (2017) показано, что у пациентов, получавших препараты антрациклинового ряда, наблюдалось повышение уровня тропонинов T и I, что было ассоциировано с диастолической дисфункцией сердца [28]. Исследование Bonnie Ku и соавт. (2013) проведено с участием 78 пациентов, где на каждое увеличение на одно стандартное отклонение уровня сверхчувствительного тропонина I наблюдалось 38-процентное увеличение риска последующего снижения ФВЛЖ [81]. Sawaya и соавт. (2012) исследовали влияние терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом на повышение уровня маркёров сердечного повреждения и нарушение сердечной сократимости [35]. Исследование завершила 81 пациентка, которой поставлен диагноз HER2-позитивный рак молочной железы. В результате у 78% пациенток, у которых развилась антрациклиновая кардиотоксичность, наблюдалось повышение уровня тропонина. Однако в настоящее время измерение уровня тропонинов для оценки возникновения кардиотоксичности доксорубицина не рекомендовано, так как корреляция повышения уровня тропонинов и развития кардиотоксичности требует дальнейшего изучения [12].

Специфичным маркёром сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка является мозговой натрийуретический пептид (BNP). В исследовании Zhang и соавт. показано, что у пациентов, получающих химиотерапию антрациклинами, наблюдалось повышение уровня этого маркёра сердечного

повреждения после начала химиотерапии [12, 204]. Однако в исследовании Skovgaard и соавт. (2014) показано, что повышение уровня натрийуретического пептида и снижение фракции выброса левого желудочка были независимыми предикторами развития хронической сердечной недостаточности (ФВЛЖ < 50%: ОШ – 4,89; ДИ [1,49–13,53], $p = 0.008$ и BNP: ОШ 4,16, ДИ [1,63–10,42], $p = 0.002$) [2, 205].

Таким образом, сердечные тропонины и мозговой натрийуретический пептид являются маркерами сердечного повреждения, повышение уровня которых опережает появление симптомов, но в настоящее время контроль уровня тропонинов и BNP для оценки риска развития сердечного повреждения не рекомендован, так как данный вопрос требует дальнейшего изучения.

1.5. Персонализация подходов к повышению безопасности применения доксорубицина

В настоящий момент клиническое применение фармакогенетики активно развивается. Исследуются гены, экспрессирующие белки, которые отвечают за метаболизм лекарственных средств, а также их варианты полиморфизмов, которые по-разному влияют на фармакокинетические и фармакодинамические особенности, что может обеспечить персонализированный подход к каждому пациенту. Изучение фармакогенетических особенностей метаболизма доксорубицина позволит оптимизировать режим дозирования и снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций при сохранении высокого уровня опухолевого ответа.

Перспективными являются исследования взаимосвязи фармакогенетических особенностей пациентов и развитием у них кардиотоксичности. Интерес представляют полиморфизмы генов, кодирующих CYP3A5, CYP2D6, а также АТФ-связывающий *кассетный транспортёр* (ABC), который играет важную роль в множественной лекарственной устойчивости за счёт активного клеточного эффлюкса лекарственных средств [11, 91].

1.5.1. Варианты полиморфизмов генов, кодирующих CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и P-гликопротеин

Одной из целей нашего исследования является изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и P-гликопротеин, на развитие нежелательных лекарственных реакций доксорубицина [11].

Доля содержания CYP3A5 составляет не менее 50% от общего содержания CYP3A в печени людей, экспрессирующих CYP3A5, поэтому его полиморфизмы могут быть важным фактором, влияющим на метаболизм лекарственных средств [128]. В настоящий момент известно несколько вариантов полиморфизма гена, кодирующего CYP3A5. CYP3A5*1 является функционирующим аллелем, среди мутаций выделяют CYP3A5*2, CYP3A5*3A, CYP3A5*3C, CYP3A5*4, CYP3A5*5, CYP3A5*6, CYP3A5*7, CYP3A5*8 и CYP3A5*9 [201]. Наиболее частой встречаемой мутацией является CYP3A5*3. Были проведены исследования по исследованию встречаемости полиморфизмов CYP3A5. В исследовании Мауга и соавт. исследовалась частота встречаемости CYP3A5 *1/*1, CYP3A5 *1/*3 и CYP3A5 *3/*3 среди 400 здоровых людей, живущих в Западной Индии. CYP3A5 *1/*1 обнаружен у 67 участников исследования (17%), CYP3A5 *1/*3 – среди 149 участников исследования (37%), а CYP3A5 *3/*3 – среди 184 (46%) [11, 89].

На сегодняшний день известны следующие полиморфные аллели гена, кодирующего CYP2D6: *3, *4, *4xN, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *36, *40, *42, *56, которые обуславливают отсутствие активности фермента; *9, *10, *17, *29, *41, *44, *49 обуславливают снижение активности; *2, *35, *43, *45 – варианты, ведущие к нормальной активности; *1xN и *2xN приводят к повышенной активности фермента [221]. В мета-анализе Zhou и соавт. (2017) продемонстрировано, что распределение аллелей CYP2D6 также значительно различается между популяциями [236]. Аллель CYP2D6*2, обуславливающая нормальную активность фермента, встречается у 56,3% американцев смешанного происхождения, 49,3% представителей южноазиатской расы, 51,3% европейцев,

29,5% африканцев и у 16,2% представителей дальневосточной расы. Аллели CYP2D6*3 и CYP2D6*6, ведущие к отсутствию активности фермента, встречаются только у людей европейского происхождения (4% и 6% соответственно), в то время как аллель CYP2D6*10, обуславливающая снижение активности CYP2D6, встречается практически только среди представителей африканской, дальневосточной и южноазиатской рас. Аллели, ведущие к повышению активности фермента, CYP2D6*1xN и CYP2D6*2xN, встречаются среди европейцев, африканцев и дальневосточной расы с частотой 1,2-3,6%.

CYP2C19 участвует в метаболизме ряда лекарственных средств, таких как клопидогрел, вориконазол, а также ряда антидепрессантов, при этом для определения функциональности данного белка-метаболизатора рекомендовано исследование аллелей *2, *3 и *17 [186].

Полиморфизмы гена ABCB1, кодирующего р-гликопротеин, в настоящее время также представляют клинический интерес. Одни из наиболее изученных вариантов являются C3435T, C1236T и G2677T/A. Распределение некоторых аллельных вариантов, по-видимому, зависит от этнической принадлежности. В работе Ahmed и соавт. (2016) указано, что распространённость варианта 3435C>T среди азиатской расы около 60–72%, а среди европейцев – около 34–42% [168]. Fung и соавт. (2009) приводят данные о частоте распространённости гаплотипов 1236C>T, 2677G/T, 3435C>T среди представителей разных рас. Среди африканцев преимущественно распространена аллель дикого типа (CGC), а не аллель TTT. У европейцев частота аллелей CGC и TTT примерно одинакова. Гаплотип TTT является преобладающим генотипом среди азиатов и индийцев [100].

1.5.2. Влияние генетических полиморфизмов на концентрацию доксорубина в крови и его клиренс

В исследовании Lal и соавт. (2017) изучено влияние полиморфизмов генов ABCB5, ABCC5, а также RLIP76 на фармакокинетику доксорубина у пациенток

с раком молочной железы [166]. Для исследования полиморфизмов ABCC5, ABCB5 и RLIP76 было выполнено прямое секвенирование. Гомозиготный вариантный аллель в локусе ABCC5g.+7161G4A (rs1533682) был значительно связан с более высоким клиренсом доксорубицина (g.+7161AA против g.+7161GG, CL/BSA ($Lh^{-1}m^{-2}$): 30,34 (25,41–33,60) против 22,46 (15,04–49,4), $P = 0,04$). Гомозиготность референсного аллеля в локусе ABCC5 g.-1679T4A была связана со значительно более высокой концентрацией доксорубинола в крови (g.-1679TT по сравнению с g.-1679TA, AUC $_{0-\infty}$ /доза/BSA (hm^{-5}): 15,48 (6,18–67,17) против 8,88 (3,68–21,71), $P = 0,0001$). Значительного влияния полиморфизмов ABCB5 (с.2T4C, с.343A4G и с.1573G4A) на фармакокинетику доксорубицина не наблюдалось. Полиморфизмы гена RLIP76 не были выявлены. Таким образом, согласно этим данным, на фармакокинетику и фармакодинамику доксорубицина у пациентов может влиять полиморфизм гена ABCC5.

Sandanaraj и соавт. (2008) исследовали влияние полиморфизма рецептора X-прегнана (PXR), являющегося регулятором транскрипции генов, кодирующих CYP3A4 и P-гликопротеин, на экспрессию мРНК в печени у здоровых людей, а также у пациенток с раком молочной железы азиатской расы с целью обнаружения его влияния на клиренс доксорубицина у последних [182]. Экспрессия мРНК PXR в тканях печени, несущих кластеры гаплотипов PXR * 1B, были в 4 раза ниже по сравнению с гаплотипом не-PXR * 1B (* 1A + * 1C) кластеры [PXR * 1B против PXR * 1A; $p = 0,015$; PXR * 1B против PXR * 1C; $p = 0,023$]. Гаплотип PXR * 1B был связан со значительно более низкой экспрессией CYP3A4 в тканях печени (PXR * 1B против не-PXR * 1B, $p = 0,030$) и ABCB1 (PXR * 1B против не-PXR * 1B, $p = 0,060$) по сравнению с гаплотипами не-PXR * 1B. Клиренс доксорубицина у пациенток с раком молочной железы с гаплотипом PXR * 1B был значительно ниже по сравнению с пациентками с гаплотипом не- PXR * 1B [PXR * 1B против не-PXR * 1B, CL/BSA($Lh^{-1}m^{-2}$): 20,84 (ДИ 8,68–29,24) против 24,85 (ДИ 13,80–55,66), $p = 0,022$]. Таким образом, было показано, что гаплотип PXR*1B был связан со снижением экспрессии мРНК PXR в печени и, соответственно,

экспрессии CYP3A4 и ABCB1. Была достоверно показана корреляция гаплотипа PXR*1B и более низкого клиренса доксорубицина [4].

Kim и соавт. (2015) исследовали роль полиморфизма C3435T в лечении рака молочной железы у пациенток, получавших доксорубицин и доцетаксел в качестве неoadъювантной химиотерапии [21]. В исследовании участвовали 216 пациенток [2]. У пациенток, имевших генотип C3435TT, наблюдались более высокая AUC и более длительная общая выживаемость по сравнению с пациентками с генотипом CC / CT. Также генотип TT был сопряжён с более высоким риском развития нейтропении и диареи. Данный генотип наблюдался у 14,4% пациенток.

1.5.3. Влияние генетических полиморфизмов на опухолевый ответ и исход заболевания

В обзоре Stearns и соавт. (2004) указано, что на резистентность к влиянию доксорубицина могут влиять полиморфизмы генов GST и MDR-1 [206]. Сообщалось, что у пациентов с гомозиготными делециями GSTM1*0 и GSTT1*0 с меньшей вероятностью возникал рецидив заболевания или смерть по сравнению с теми, у кого был генотип фермента дикого типа.

В работе Jeong и соавт. (2007) были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы гена ABCB1, связанные с изменением метаболизма доксорубицина и даунорубицина [99]. Более высокая лекарственная резистентность наблюдалась при наличии ОНП M89T, L662R, R669C и S1141T, а более низкая – при наличии W1108R.

В обзоре Tulsyan и соавт. (2016) приведены противоречивые данные о роли 3435C>T. В некоторых исследованиях была обнаружена корреляция генотипа TT и лучшего прогноза, в других тот же генотип сопряжён с худшим опухолевым ответом на химиотерапию [223].

Madrid-Paredes и соавт. провели мета-анализ (2017), целью которого было установление связи между полиморфизмами C3435T, C1236T и G2677T/A гена

ABCB1 и опухолевым ответом на химиотерапию. В результате анализа ассоциации обнаружено не было, таким образом, наличие тех или иных полиморфизмов не является предиктором успеха химиотерапии [20].

Влияние полиморфизмов генов CYP2C19 и ALDH1A1 на фармакодинамику и фармакокинетику компонентов адъювантной терапии описано Kalra и соавт. (2018) [36]. В исследовании участвовали 250 пациенток с раком молочной железы. Выявлено, что сильную связь с исходом заболевания, включая общую выживаемость, рецидив и метастазирование, имеют два варианта гена, CYP2C19 (G681A) и ALDH1A1*2, но оба этих гена участвуют в фармакокинетике циклофосфида и в отношении доксорубина существенного влияния на исход заболевания в исследуемой группе оказано не было.

Влияние полиморфизмов генов на опухолевый ответ исследовано Ruiz-Pinto и соавт. (2018) [165]. В исследовании приняла участие 181 пациентка с распространённым раком молочной железы. Изучены 226 однонуклеотидных последовательностей в 15 основных генах биотрансформации доцетаксела и доксорубина. Выявлена значимая взаимосвязь полиморфизма rs162561 гена CYP1B1 с опухолевым ответом у пациенток, получавших монотерапию доцетакселом (доминирующая модель: β -коэффициент = 1,02, 95% ДИ [0,49-1,55]; $P = 1,77 \times 10^{-4}$), а для полиморфизма rs717620 гена ABCB2 – у пациентов, получавших неoadъювантный доксорубин (рецессивная модель: β -коэффициент = 1,67; 95% ДИ [0,26–3,11]; $P = 0,02$).

1.5.4. Влияние генетических полиморфизмов на возникновение гематотоксичности

Ikeda и соавт. (2015) оценили связь между нейтропенией, вызванной химиотерапией, и полиморфизмом ABCB1 у 141 пациентки с раком молочной железы, получавших доксорубин и циклофосфамид [192]. Исследовались полиморфизмы 2677G> T / A и 3435C> T гена ABCB1. Многомерный

регрессивный анализ показал, что полиморфизм ABCB1 2677G> T / A являлся прогностическим фактором нейтропении (ОШ 3,76; ДИ 95% [1,44–9,81]; $p = 0,007$).

Syarifah и соавт. (2018) исследовали корреляцию полиморфизмов C1236T и C3435T с развитием миелосупрессии. В исследовании принимали участие 72 женщины с раком молочной железы. Частоты встречаемости генотипов CC, CT и TT гена ABCB1 C1236T составили 11 (15,28%), 42 (58,33%) и 19 (26,39%) соответственно. Никаких ассоциаций между полиморфизмами ABCB1 C1236T и C3435T и миелосупрессией не было обнаружено ($p > 0,05$) [191].

В исследовании Tesza и соавт. (2018) изучено влияние фармакогенетических факторов, определяющих функционирование ряда белков, участвующих в транспорте и метаболизме доксорубина, 5-фторурацила и циклофосфида (режим FAC) [171]. В многофакторном анализе два и более генетических или клинических фактора коррелировали с проявлением анемии, лейкопении и нейтропении и были установлены как независимые прогностические факторы. Риск развития анемии любой степени, связанной с применением химиотерапии, был более высоким при варианте полиморфного аллеля p.Asn118= (rs11615) в гене ERCC1, гомозиготного GG полиморфизма p.Val417Ile (rs2273697) гена ABCC2, при наличии генов GSTT1 и GSTM1, а также при трипл-негативном раке молочной железы. Рецидив анемии в течение четырёх или более циклов полихимиотерапии FAC был связан с присутствием редкого аллеля G варианта p.Pro329Ala в гене ALDH3A1 (rs2228100) и гомозиготного CC полиморфизма гена ABCB1 p.Ile1145 = (rs1045642). Варианты полиморфизма в гене ABCG2 также обуславливали появление анемии после двух первых курсов химиотерапии. Гетерозиготный аллель CA варианта p.Gln141Lys (rs2231142) увеличивал риск почти в 4 раза (ОШ 3,72; 95% ДИ [1,30–10,66]; $p = 0,014$) наряду с наличием генов GSTT1 и GSTM1 (ОШ 3,13; 95% ДИ [1,04–9,40]; $p = 0,041$). Многофакторный анализ выявил факторы риска, приводившие к развитию лейкопении во время лечения примерно в два раза. К ним отнесли вариантный аллель G p.Pro329Ala в гене ALDH3A1 (rs2228100) (ОШ 1,93 (95% ДИ [1,13–3,31]; $p = 0,016$) и

гомозиготный аллель СС гена CYP2C19 с.-806С> А (rs12248560) (ОШ 1,96 (95% ДИ [1,13–3,36]; p = 0,014). В отношении развития нейтропении наибольшее значение имел вариант 3R3R тандемного повтора TYMS 28bp (rs34743033), который увеличивал риск более чем в два раза (ОШ 2,16; 95% ДИ [1,20–3,88]; p = 0,010). Вторым предиктором был гомозиготный аллель ТТ полиморфизма гена ABCС2– p.Ile1324 = (rs3740066), который повышал риск развития тяжелой нейтропении (ОШ 1,92; 95% ДИ [1,09–3,41]; p = 0,024). Также на развитие данного побочного явления полихимиотерапии оказывало влияние наличие гомозиготного аллеля АА гена DPYD p.Ile543Val (rs1801159) (ОШ 1,89; 95% ДИ [0,97–3,67]; p = 0,059). В ходе анализа были также определены генетические факторы, влияющие на развитие нефротоксичности, которая проявлялась у пациентов повышением уровня креатинина. Большую роль играл полиморфный аллель С гена ERCC1 варианта p.Asn118 = (rs11615), а также и наличие генов GSTT1 и GSTM1 (ОШ 4,73; 95% ДИ [0,99–22,57]; p = 0,051 и ОШ 4,81; 95% ДИ [1,37–16,83]; p = 0,014 соответственно). Наконец, были обнаружены полиморфизмы, влияющие на развитие желудочно-кишечной токсичности. Удваивали риск её развития гомозиготный аллель СС полиморфизма гена CYP1B1 p.Leu432Val (ОШ 1,91; 95% ДИ [1,15–3,16]; p = 0,012), а также редкий аллель А гена ATM p.Asp1853Asn (rs1801516) и аллель А гена GSTP1 p.Ile105Val (rs1695). Для этих полиморфизмов риск тошноты был установлен как ОШ 1,79 (95% ДИ [1,01–3,19]; p = 0,046) и ОШ 2,20 (95% ДИ [1,00–4,82]; p = 0,049), соответственно.

В мета-анализе Chen и соавт., (2016) выявлено влияние на проявление токсичности доксорубицина таких генов, как CBR1, кодирующий карбонилредуктазу, ABCB1, ABCС1, ABCС2, ABCG2 и SLC22A16 [169]. Установлено, что носители хотя бы одного аллеля Т гена ABCB1 2677G> Т / А имели более высокое количество тромбоцитов, а носители хотя бы одного аллеля G в гене ABCB1 IVS26 + 59 Т> G (rs2235047) имели более высокий уровень нейтрофилов и лейкоцитов [11]. Указано, что с риском острой кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, достоверно коррелировали полиморфизмы гена ABCС2 3563Т> А (rs8187694) и 4544G> А (rs8187710), но после корректировки с

учётом возраста, пола, кумулятивной дозы доксорубицина и интервала дозирования эта связь не оставалась статистически значимой. В обзоре указана работа Yao и соавт. [102], в ходе которой исследована группа, состоящая из пациентов с раком груди, в количестве 882 человек. Показано, что предикторами гематологической токсичности являлись однонуклеотидные последовательности АВСС1 809 + 54С> А (rs903880), 677 + 1391Т> С (rs16967126) и 1988 + 219G> Т (rs4148350).

1.5.5. Влияние генетических полиморфизмов на возникновение кардиотоксичности

Также в отношении исследования полиморфизма гена АВСС5 проводили исследование Krajinovic и соавт. (2016) [176]. Было показано, что на развитие кардиотоксичности у детей влияют варианты полиморфизма А1629Т в гене АВСС5 и G894Т в NOS3, гене эндотелиальной синтазы оксида азота. Пациенты с вариантом ТТ-1629 в гене АВСС5 имели уменьшение выброса левого желудочка в среднем на 8–12%.

Влияние полиморфизма генов, кодирующих Р-гликопротеин, на возникновение острой кардиотоксичности, было описано Wojnowski и соавт. (2005) [148]. С риском развития острой кардиотоксичности доксорубицина был ассоциирован вариант Gly671Val гена MRP1 (ОШ 3,6; 95% ДИ [1,6-8,4]), а также гаплотип Val1188Glu-Cys1515Tyr (rs8187694-rs8187710) гена MRP2 (ОШ 2,3; 95% ДИ [1,0-5,4]).

В работе Aminkeng и соавт. (2016), установлены полиморфизмы генов, влияющих на развитие кардиотоксичности, обусловленной применением антрациклинов [187]. Показано, что наибольшую связь с развитием антрациклиновой кардиотоксичности имеют варианты RARG rs2229774, SLC28A3 rs7853758 и UGT1A6 rs17863783. Генетические варианты АВСС1, АВСС2, АВСС5, ABCB1, ABCB4, CBR3, RAC2, NCF4, CYBA, GSTP1, CAT, SULT2B1,

POR, HAS3, SLC22A7, SCL22A17, HFE и NOS3 также были связаны с развитием антрациклиновой кардиотоксичности, но необходима дополнительная валидация этих данных. Рекомендовано фармакогенетическое тестирование вариантов RARG rs2229774 (S427L), SLC28A3 rs7853758 (L461L) и UGT1A6*4 rs17863783 (V209V) у пациентов, которым показана терапия доксорубицином или даунорубицином с увеличением частоты мониторинга эхокардиограммы.

Armenian и соавт. (2018) описали влияние фармакогенетических особенностей педиатрических пациентов с онкологическими заболеваниями на проявление кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков [34]. Со значительным снижением фракции выброса и фракции укорочения оказались связаны полиморфизмы генов ABCB5 (A-1629T, rs7627754), а также ABCB4 (rs4148808). Эта взаимосвязь прослеживалась у пациенток женского пола. Установлена роль гена UGT1A6, кодирующего работу ферментов семейства глюкуронилтрансфераз: вариант UGT1A6*4 приводит к снижению активности ферментов от 30% до 100%. Роль в метаболизме антрациклинов также играют полиморфизмы гена CBR3, кодирующего работу карбонилредуктазы, которая катализирует восстановление антрациклинов до кардиотоксичных метаболитов. Гомозиготный аллель G в CBR3 способствовал увеличению риска развития кардиомиопатии у детей вне зависимости от его дозы.

В исследовании Wang и соавт. (2016) [53] была продемонстрирована роль однонуклеотидного полиморфизма rs1786814 гена CELF4, который кодирует белок, отвечающий за сплайсинг TNNT2. Ген TNNT2 кодирует тропонин T сердечной мышцы. Наличие полиморфизма rs1786814 приводило к нерегулярному сократительному ответу на концентрацию внутриклеточных ионов кальция и, в свою очередь, к снижению сократительной способности желудочков.

Проведены исследования полиморфизмов белков семейства цитохромов P450 и их влияния на метаболизм доксорубицина. В работе Bray и соавт. (2010) исследовано влияние однонуклеотидных последовательностей ABCB1 C1236T, G2677T/A и C3435T, SLC22A16 A146G, T312C, T755C и T1226C, CYP2B6*2, *8, *9, *3, *4 и *5, CYP2C9*2 и *3, CYP3A5*3 и CYP2C19*2 на кардиотоксичность у

230 пациенток с раком молочной железы [116]. Установлено, что меньшая токсичность наблюдалась у носителей вариантов SLC22A16 A146G, T312C, T755C, и, напротив, более высокая токсичность – у носителей аллелей SLC22A16 1226C, CYP2B6*2 и CYP2B6*5. Неблагоприятный исход течения заболевания был ассоциирован с присутствием аллелей ABCB1 2677A, CYP2B6*2, CYP 2B6*8, CYP 2B6*9 и CYP 2B6*4.

1.6. Заключение

Лечение онкологических заболеваний многокомпонентное и требует персонализированного подхода к каждому пациенту. Противоопухолевые препараты обладают рядом тяжёлых нежелательных лекарственных реакций, что требует тщательного наблюдения за пациентами, изучения предикторов и ранних маркеров, прогнозирующих нежелательные явления. В настоящее время такие методы персонализации фармакотерапии как фармакогенетика и фармакокинетика приобретают всё большее значение в клинической практике для повышения эффективности и безопасности.

Доксорубин является одновременно и субстратом, и ингибитором изоферментов цитохрома P450 CYP3A5 и CYP2D6 и субстратом Р-гликопротеина. Генетические и фенотипические особенности этих белков могут изменять фармакодинамику и фармакокинетику препарата и, следовательно, его эффективность и безопасность. Однако исследования зависимости фармакокинетики доксорубина от полиморфизмов генов, кодирующих CYP3A5, CYP2D6 и Р-гликопротеин в настоящий момент не проведены. Остается неизученной ассоциация профиля безопасности доксорубина и его фармакогенетических особенностей, связанных с полиморфизмом генов [11].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Клиническими базами для набора пациенток в исследование являлись отделение противоопухолевой лекарственной терапии УКБ №4 Сеченовского университета, онкологическое отделение противоопухолевой терапии УКБ №1 Сеченовского университета, отделение химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с сентября 2020 г. по январь 2022 г. [4].

Проведение данного исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-20 заседания Локального этического Комитета от 22.01.2020).

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование включено 69 пациенток. У всех был подтверждённый диагноз рака молочной железы с использованием классификации TNM [4].

Критериями включения пациенток в исследование являлись:

1. Наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
2. Женский пол;
3. Возраст старше 18 лет;
4. Диагноз «HER2-негативный рак молочной железы», установленным с помощью исследования биопсийного материала;
5. Наличие показаний к проведению химиотерапии в режиме АС (доксорубицин, циклофосфамид);

6. Госпитализация с целью проведения третьего или четвёртого курса химиотерапии [4].

Критериями невключения пациентов в исследование являлись:

1. Мужской пол;

2. Возраст младше 18 лет;

3. Аллергические реакции на доксорубицин и вспомогательные компоненты в лиофилизате, а также на другие лекарственные средства антрациклинового ряда;

4. Беременность, период лактации;

5. Миелосупрессия (снижение уровня клеток крови менее нижней границы референса, установленной в лаборатории: снижение уровня гемоглобина ниже 117 г/л, снижение уровня эритроцитов менее $3,8 \cdot 10^{12}/л$, снижение уровня лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/л$, снижение уровня нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/л$, снижение уровня тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/л$);

6. Нарушение функции печени: увеличение уровня билирубина, печёночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) более 2 норм;

7. Нарушения сердечного ритма;

8. Хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной и со сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка = 41-49% и < 40% соответственно);

9. Перенесённый инфаркт миокарда;

10. Другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации [4].

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

2. Наступление беременности, периода лактации;

3. Отмена лечащим врачом назначения доксорубицина [4].

При включении в исследование пациенткам присваивался порядковый номер. До включения в исследование все пациентки подписывали информированное согласие в двух экземплярах, один из которых выдавался им на

руки, а также дополнительное информированное согласие на разрешение проведения генетического тестирования.

В исследовании принимали участие пациентки женского пола (N = 69; 100%).

Распределение пациенток по возрастным категориям представлено ниже в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациенток согласно возрастным категориям

Параметр	Количество пациенток, N	Доля в группе, %
Возрастная категория		
Средний возраст	48,67±13,65	
25-35 лет	11	15,94 %
36-45 лет	24	34,78 %
46-55 лет	19	27,54 %
56-65 лет	2	2,9 %
66-75 лет	9	13,04 %
76-84 года	4	5,8 %

Наиболее многочисленную возрастную категорию пациенток, включённых в исследование, составили пациентки в возрасте от 36 до 45 лет (N = 24; 34,78%); 19 пациенток составили возрастную группу 46-55 лет (27,54 %), 11 пациенток – группу 25-35 лет (15,94 %). В возрастной группе 66-75 лет было 9 пациенток (13,04 %), 4 пациентки – в возрастной группе 76-84 года (5,8 %) и 2 пациентки были в возрастной категории 56-65 лет (2,9 %). Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составлял 48,67±13,65 лет [8].

Структура заболеваемости пациенток, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура заболеваемости пациенток, включённых в исследование

Параметр	Количество пациенток, N	Доля в группе, %
Основной диагноз		
Рак молочной железы	69	100 %
Рецепторный статус опухоли		
Люминальный тип А	36	52,17 %
Люминальный тип В	19	27,54 %
HER-2 позитивный подтип	0	0 %
HER-2 негативный подтип	69	100 %
Тройной негативный подтип	14	20,29 %
Стадия		
0	0	0 %
Ia	0	0 %
Ib	0	0 %
IIa	26	37,68 %
IIb	9	13,04 %
IIIa	8	11,59 %
IIIb	3	4,35 %
IIIc	2	2,9 %
IV	21	30,43 %
Сопутствующие заболевания		
Гипертоническая болезнь, 1-3 степени	29	42,03 %
Гипертоническая болезнь, 2 стадия	20	28,99 %
Гипертоническая болезнь, 3 стадии	9	13,04 %
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения	8	11,59 %
Дислипидемия	11	15,94 %
Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса	4	5,8 %
Железодефицитная анемия	25	36,23 %
Сахарный диабет 2 типа компенсированный	2	2,9 %
Бронхиальная астма вне обострения	1	1,45 %
Хроническая обструктивная болезнь лёгких вне обострения	2	2,9 %
Гипотиреоз, эутиреоидное состояние	1	1,45 %

Основным диагнозом у всех пациенток, включенных в исследование, являлся рак молочной железы (N = 69; 100%). У всех пациенток диагноз был подтверждён при помощи биопсийного материала и иммуногистохимического исследования с определением рецепторного статуса. У всех пациенток был HER-2 негативный подтип (N = 69; 100%). У 36 пациенток был определён люминальный тип А (52,17 %), у 19 пациенток – люминальный тип В (27,54 %). У 14 пациенток был определён тройной негативный подтип (20,29 %).

Наибольшее количество пациенток, включённых в исследование, имели стадию заболевания IIa (N = 26; 37,68%). У 21 пациентки была стадия IV (30,43 %). Стадия IIb была у 9 пациенток (13,04 %), IIIa – у 8 пациенток (11,59%), IIIb – у 3 (4,35 %), IIIc – у 2 (2,9 %). Ни у одной пациентки не было стадии заболевания 0, Ia или Ib (0 %).

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностировалась гипертоническая болезнь 1-3 степени (N = 27; 39,13 %), при этом гипертоническая болезнь 2 стадии диагностирована у 19 пациенток (27,54 %), 3 стадии – у 8 (11,59 %). Железодефицитная анемия выявлена у 25 пациенток (36,23 %), дислипидемия – у 11 пациенток (15,94 %), ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии напряжения – у 8 пациенток (11,59 %), хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса – у 4 пациенток (5,8 %). Заболевания бронхолёгочной системы выявлены у 3 пациенток: у двух диагностирована хроническая обструктивная болезнь лёгких (2,9 %), у одной – бронхиальная астма (1,45 %). Две пациентки страдали сахарным диабетом 2 типа (2,9 %). Наименее распространённой сопутствующей патологией был гипотиреоз (N = 1; 1,45 %). Все хронические заболевания, имевшиеся у пациенток, были медикаментозно компенсированы.

Заключение: согласно данным клинических рекомендаций по лечению рака молочной железы (год пересмотра – 2021) средний возраст заболевших раком молочной железы в Российской Федерации в 2020 году составил 61 год. Средний возраст пациенток, включённых в исследование, составил $48,67 \pm 13,65$ лет. Вероятно, данное отличие обусловлено критериями невключения в исследование,

среди которых ряд заболеваний, встречающихся среди пациентов пожилого возраста.

Наиболее распространённым подтипом рака согласно рецепторному статусу молочной железы у пациенток из нашего исследования был люминальный тип А, менее распространёнными – люминальный тип В и тройной негативный подтип, что соответствует частоте распространённости рецепторных подтипов рака молочной железы в общей популяции. Отсутствие пациенток с HER+ опухолями обусловлено критериями включения и невключения в исследование.

Таким образом, структура выборки пациенток из нашего исследования в отношении возрастного распределения и структуры заболеваемости в основном соответствует структуре из общей популяции; отличия обусловлены критериями включения и невключения в исследование.

2.2. Фармакотерапия основного заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний

Сведения о лекарственных препаратах, которые назначались пациенткам, включенным в исследование, для лечения основного заболевания и его осложнений, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Фармакотерапия основного заболевания и его осложнений у пациенток, включенных в исследование [11]

Препарат	Доза (однократная)	Кол-во пациенток, n	Доля в группе, %	Показание
Доксорубицин	60 мг/м ²	69	100 %	Химиотерапия основного заболевания
Циклофосфамид	600 мг/м ²	69	100 %	Химиотерапия основного заболевания

Продолжение Таблицы 4

Дексаметазон	8 мг	69	100 %	Премедикация
Хлоропирамин	50 мг	60	87 %	Премедикация
Дифенгидрамин	50 мг	9	13,04 %	Премедикация
Ондасетрон	16 мг	59	85,5 %	Профилактика рвоты
Метоклопрамид	10-40 мг	10	14,5 %	Профилактика рвоты
Золендроновая кислота	4 мг	5	7,25 %	Наличие костных метастазов
Гозерелин	3,6 мг	5	7,25 %	Гормональная терапия опухоли
Тримеперидин	10 мг	23	33,33 %	Обезболивание
Филграстим	5 мкг/кг	6	8,7 %	Нейтропения, индуцированная химиотерапией

Все пациентки были госпитализированы для проведения курса химиотерапии по режиму АС: доксорубин 60 мг/м² + 0,9% NaCl 250 мл внутривенно капельно в течение 30 мин, 1-й день, циклофосфамид 600мг/м² + 0,9% NaCl 250 мл внутривенно капельно в течение 30 мин (N = 69; 100%). 37 пациенткам планировалось проведение третьего курса химиотерапии (53,62 %), 32 пациенткам планировалось проведение четвёртого курса химиотерапии (46,38 %). Предварительно всем пациенткам проводилась премедикация, для которой использовались дексаметазон 8 мг (N = 69; 100%), хлоропирамин 50 мг (у 60 пациенток; 87%) или дифенгидрамин 50 мг (у 9 пациенток; 13,04 %). Для профилактики проявлений желудочно-кишечной токсичности использовались противорвотные препараты: ондасетрон 16 мг (у 59 пациенток; 85,5 %) и метоклопрамид (у 10 пациенток; 14,5 %). Для купирования выраженного болевого синдрома у 23 пациенток использовался тримеперидин 10 мг (33,33%). У 6 пациенток использовался филграстим в дозировке 5 мкг/кг ввиду появления нейтропении, индуцированной использованием химиотерапии (8,7 %). 5 пациенткам был показан приём золендроновой кислоты с учётом наличия

метастазов в костях (7,25 %). Гозерелин в дозировке 3,6 мг был назначен 5 пациенткам в качестве гормональной терапии опухоли (7,25 %) [11].

Сведения о лекарственных препаратах, которые назначались для лечения сопутствующих заболеваний, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Фармакотерапия сопутствующих заболеваний у пациенток, включенных в исследование

Группа препаратов	Кол-во пациенток, N	Доля в группе, %
Ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл)	23	33,33 %
Блокаторы рецепторов ангиотензина (валсартан)	6	8,7 %
Бета-блокаторы (бисопролол, метопролол)	5	7,25 %
Диуретики (гидрохлортиазид, индапамид)	11	15,94 %
Ингибиторы кальциевых каналов (амлодипин)	5	7,25 %
Статины (аторвастатин, розувастатин)	19	27,54 %
Сахароснижающие препараты (метформин)	2	2,9 %
Ингаляционные ГКС (будесонид)	1	1,45 %
Ингаляционные бета-агонисты (сальбутамол)	2	2,9 %
Препараты железа (сульфат железа (II) + аскорбиновая кислота, железа (III) гидроксид полимальтозат)	9	13,04 %
Ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол)	8	11,6 %
Антиагреганты (аспирин)	8	11,6 %
L-тироксин	1	1,45 %

Пациентки получали терапию по поводу сопутствующих заболеваний. Чаще всего пациентки принимали ингибиторы АПФ (N = 23; 33,33 %) и статины (N = 19; 27,54 %). 11 пациенток получали диуретики (15,94 %), 9 пациенток получали препараты железа (13,04 %), 8 пациенток получали антиагреганты (11,6 %), 8 пациенток получали ингибиторы протонной помпы (11,6 %), 6 пациенток получали блокаторы рецепторов ангиотензина (8,7 %), 5 пациенток получали бета-блокаторы (7,25 %), 5 пациенток получали ингибиторы кальциевых каналов (7,25 %). Сахароснижающие препараты были назначены 2 пациенткам (2,9 %). Ингаляционные бета-агонисты получали 2 пациентки (2,9 %), ингаляционные ГКС (будесонид) получала 1 пациентка (1,45 %). 1 пациентка получала L-тироксин (1,45 %).

Заключение: все пациентки получили химиотерапию в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы, а также премедикацию для лучшей переносимости фармакотерапии и медикаментозную терапию осложнений основного заболевания. Фармакотерапия сопутствующих заболеваний соответствует актуальным клиническим рекомендациям.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

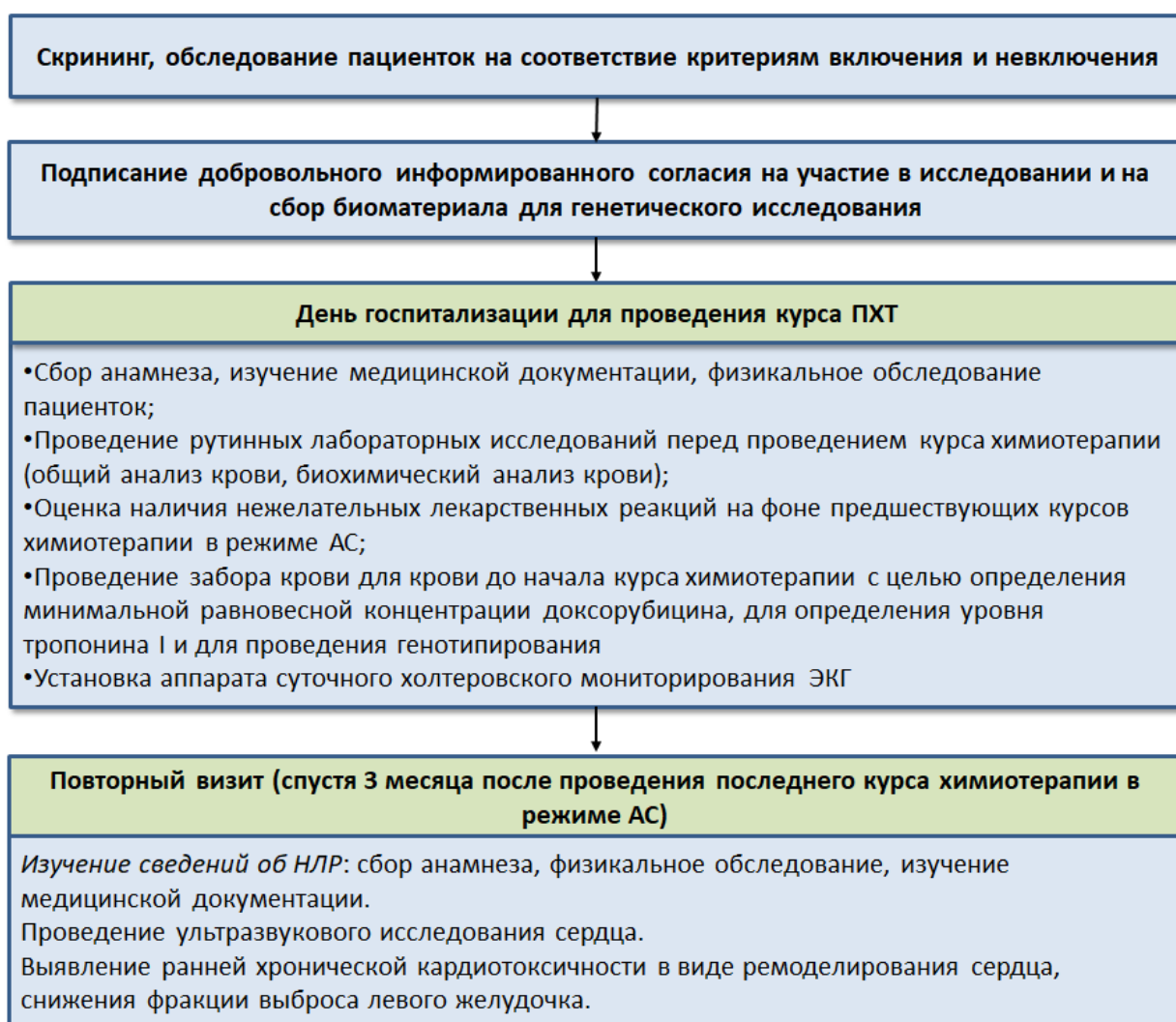


Рисунок 1 – Организация исследования

2.3.2. Рутинные методы исследования

У пациенток, включённых в исследование, проводился сбор анамнеза жизни и заболевания, сбор информации о сопутствующих хронических заболеваниях, перенесённых оперативных вмешательствах [12].

Рутинное лабораторное и инструментальное обследование. До начала проведения курса химиотерапии пациенткам проводился общий клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 для определения уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы,

тромбоцитов; биохимический анализ крови на биохимическом анализаторе Olympus AU-400 с определением уровня глюкозы, общего белка, печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего билирубина, креатинина, общего холестерина. За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией [12].

Данные о результатах лабораторных исследований с указанием среднего значения лабораторных показателей, стандартного отклонения и нормальных значений представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Лабораторные показатели общего анализа крови пациенток, включенных в исследование (усреднённые значения)

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	115,56	±12,14	117-160
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,92	±0,52	3,8-5,7
Лейкоциты, $10^9/л$	5,1	±2,08	4-11
Нейтрофилы, $10^9/л$	3,16	±1,97	1,5-7
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3	±0,48	1-3,7
Тромбоциты, $10^9/л$	281,62	±68,77	150-450

Среднее значение гемоглобина среди пациенток было равно 115,56 г/л, количества эритроцитов – $3,92 \cdot 10^{12}/л$, количества лейкоцитов – $5,1 \cdot 10^9/л$, нейтрофилов – $3,16 \cdot 10^9/л$, лимфоцитов – $1,3 \cdot 10^9/л$, тромбоцитов – $281,62 \cdot 10^9/л$.

Таким образом, результаты общего анализа крови у пациенток соответствуют критериям включения и невключения нашего исследования. Среднее значение уровня гемоглобина было ниже референсного значения, что соответствовало анемии лёгкой степени тяжести. Злокачественные

новообразования часто сопровождаются развитием у пациентов анемии той или иной степени тяжести. Такой уровень гемоглобина не являлся противопоказанием для проведения химиотерапии. У пациенток, принявших участие в исследовании, до проведения химиотерапии не наблюдалось снижения уровня эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов.

Таблица 7 – Лабораторные показатели биохимического анализа крови пациенток, включенных в исследование (усреднённые значения)

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	5,33	±0,52	4,6-6,4
Общий белок, г/л	69,25	±6,05	66-83
АЛТ, ед/л	23,33	±8,09	10-35
АСТ, ед/л	24,42	±11,13	10-35
Билирубин общий, мкмоль/л	7,57	±2,73	5-21
Креатинин, мкмоль/л	68,65	±15,41	53-97
Общий холестерин, ммоль/л	5,07	±0,7	0-5,2

Средние значения показателей биохимического анализа крови были следующими: глюкоза – 5,33 ммоль/л, общий белок - 69,25 г/л, АЛТ - 23,33 ед/л, АСТ - 24,42 ед/л, общий билирубин - 7,57 мкмоль/л, креатинин - 68,65 мкмоль/л, общий холестерин – 5,07 ммоль/л. Таким образом, результаты биохимического анализа крови, проведённого до получения химиотерапии, соответствуют критериям включения и невключения нашего исследования.

Данные об объеме инструментальных исследований, проведенных пациенткам по показаниям при госпитализации, приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Объем инструментальных исследований, проведенных пациенткам при госпитализации

Исследование	Количество пациенток (N)	Доля в группе, %
Рентген органов грудной клетки	11	15,94 %
Компьютерная томография органов грудной клетки	5	7,25 %
УЗИ органов малого таза	12	17,39 %
УЗИ органов брюшной полости	8	11,59 %
Компьютерная томография органов брюшной полости	2	2,9 %
Электрокардиография	26	37,68 %
Эхокардиография	5	7,25 %

Объем инструментальных методов исследования в рамках госпитализаций пациенток для проведения курсов химиотерапии определялся наличием показаний к их проведению и тяжестью основного заболевания. Методы исследования включали рентген органов грудной клетки (N = 11; 15,94 %), компьютерную томографию органов грудной клетки (N = 5; 7,25 %), УЗИ органов малого таза (N = 12; 17,39 %), УЗИ органов брюшной полости (N = 8; 11,59 %), компьютерную томографию органов брюшной полости (N = 2; 2,9 %), электрокардиографию (N = 26; 37,68 %), эхокардиографию (N = 5; 7,25 %). Объем инструментальных исследований был обусловлен наличием показаний к их проведению, определял соответствие или несоответствие пациенток критериям включения и невключения [12].

2.3.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Методика забора биоматериала. У всех пациенток, принимавших участие в исследовании, было взято два образца крови из кубитальной вены натошак за час до проведения третьего или четвёртого курса химиотерапии в вакуумные пробирки объёмом 5 мл с ЭДТА К3 [2].

Биоматериал в одной из пробирок предназначался для исследования полиморфизмов генов, заморозке подвергалась цельная кровь и хранилась при температуре -80°C не более 6 месяцев [2].

Для исследования концентрации доксорубицина и количественного определения тропонина I кровь из вторых пробирок подвергалась центрифугированию в течение 10 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту. Полученная плазма была помещена в эппендорфы объёмом 1,5 мл с помощью пластиковых пипеток, подверглась заморозке при температуре -40°C и хранилась не более 6 месяцев до проведения определения. Пробирки и эппендорфы были подписаны порядковыми номерами пациенток [2]. Процесс забора крови, отбора плазмы, хранения крови и утилизации биоматериалов происходил согласно общепринятым рекомендациям с соблюдением мер безопасности [12].

Исследование концентрации доксорубицина в плазме крови проводилось с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS с использованием стандартных растворов с концентрациями 10 мкг/мл, 1 мкг/мл и 100 нг/мл, 98% муравьиной кислоты, ацетонитрила и воды очищенной Milli-Q для ВЭЖХ. Дополнительное оборудование включало аналитические весы ME54 МЕТТЛЕР ТОЛЕДО, одноканальные механические дозаторы с варьируемым объемом 100 – 1000 мкл и 20 – 200 мкл (Thermo Scientific Блэк), центрифуга Eppendorf, колонка C-18, размером $50 \times 2,1$ мм, 1,7 мкм. Методика определения концентрации доксорубицина в плазме крови разработана и валидирована Смирновым Валерием Валерьевичем [12].

Исследование полиморфизмов генов пациенток, принимавших участие в исследовании, проводилось с помощью выделения ДНК и непосредственно анализа полиморфизма. Выделение ДНК проводилось из цельной крови с помощью набора AmpliSens ДНК-сорб-В с использованием ПЦР-бокса, микроцентрифуги Eppendorf, вортекса, твердотельного термостата Термит, автоматических дозаторов. Анализ полиморфизмов проводился с помощью коммерческих наборов реагентов (ООО «Синтол», Россия) методом ПЦР в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX-96 с использованием флуоресцентных зондов FAM и HEX. Исследовались следующие полиморфизмы: полиморфизм гена G1846A (CYP2D6*4): аллели GG, GA, AA; полиморфизм CYP3A5*3: аллели GG, GA, AA; полиморфизм CYP2C19*2: аллели *1/*1, *1/*2, *2/*2; полиморфизм CYP2C19*3: аллели *1/*1, *1/*2, *2/*2. Исследовались несколько полиморфизмов гена ABCB1, среди них полиморфизм 1236, аллели CC, CT, TT; полиморфизм 3435: аллели CC, CT, TT; полиморфизм 2677: аллели GG, GT, TT [4].

Проведён забор крови для *определения уровня тропонина I* в плазме крови, как признака неишемического повреждения миокарда вследствие применения у пациентов доксорубина. Определение уровня тропонина I в плазме крови проводилось на экспресс-анализаторе PATHFAST® методом иммунохемилюминесцентного ферментного анализа. За референсные значения в отношении неишемического повреждения миокарда у женщин принимался результат 0-12 нг/мл [4, 14].

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Всем пациенткам, принимавшим участие в исследование, в день госпитализации для проведения курса химиотерапии был установлен 12-канальный аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ «Кардиотехника-04-8 (М)» (ООО ТД «ИНКАРТ») на 24 часа. Чтение записанных данных происходило с помощью программного обеспечения medilog® DARWIN2. Данное инструментальное исследование проводилось с целью обнаружения признаков острой кардиотоксичности, которая проявляется в виде нарушения ритма сердца. Возможные патологические

изменения включали эпизоды синусовой тахикардии (не зависящую от интенсивности физической нагрузки), изменения сегмента ST, удлинение интервала PQ, удлинение интервала QT, а также наиболее редкое проявление антрациклиновой кардиотоксичности – фибрилляцию предсердий. Появление нарушения сердечного ритма, ранее не обнаружившееся у пациенток, интерпретировалось как проявление острой кардиотоксичности доксорубицина. Исследование проводилось однократно. Интерпретация результатов выполнялась с консультацией врача-кардиолога [11].

Эхокардиография. Через три месяца после последнего курса химиотерапии в режиме АС пациентки были приглашены для выполнения ультразвукового исследования сердца. Исследование выполнялось врачом-кардиологом, владеющим методикой выполнения ультразвукового исследования сердца, на аппарате SonoScape S20. Данное инструментальное исследование выполнялось с целью обнаружения признаков ранней хронической кардиотоксичности. Оценивалось ремоделирование структуры сердца (утолщение межжелудочковой перегородки, изменение массы миокарда, гипертрофия миокарда левого желудочка), снижение фракции выброса левого желудочка. Исследование проводилось однократно [11].

Интерпретация результатов эхокардиографии проводилась согласно критериям, указанных в действующих клинических рекомендациях.

Согласно классификации действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с митральной регургитацией критериями митральной регургитации лёгкой степени тяжести являлись ширина центральной струи $< 20\%$ площади левого предсердия и ширина струи регургитации (vena contracta) $< 0,3$ см критериями митральной регургитации умеренной степени тяжести являлись ширина центральной струи $> 20-30\%$ площади левого предсердия и ширина струи регургитации (vena contracta) $0,3-0,7$ см; критериями митральной регургитации тяжёлой степени являлись ширина центральной струи $> 30\%$ площади левого предсердия и ширина струи регургитации (vena contracta) $> 0,7$ см.

Согласно классификации действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с аортальной регургитацией критериями аортальной регургитации лёгкой степени тяжести являлись ширина потока регургитации выносящего отдела левого желудочка $<25\%$ и ширина струи регургитации (vena contracta) $<0,3$ см; критериями аортальной регургитации умеренной степени тяжести являлись ширина потока регургитации выносящего отдела левого желудочка $25-64\%$ и ширина струи регургитации (vena contracta) $0,3-0,6$ см; критериями аортальной регургитации тяжёлой степени являлись ширина потока регургитации выносящего отдела левого желудочка $>65\%$ и ширина струи регургитации (vena contracta) $>0,6$ см.

Согласно классификации действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с пороками трикуспидального клапана критериями трикуспидальной регургитации лёгкой степени тяжести являлись площадь центральной струи $<5,0$ см² и невозможность измерения струи регургитации (vena contracta) ввиду её минимальной ширины; критериями трикуспидальной регургитации умеренной степени тяжести являлись площадь центральной струи $5,0-10,0$ см² и ширина струи регургитации (vena contracta) до $0,7$ см; критериями трикуспидальной регургитации тяжёлой степени являлись площадь центральной струи $>10,0$ см² и ширина струи регургитации (vena contracta) $>0,7$ см.

Сниженная фракция выброса левого желудочка определялась как снижение <50 % согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Эхокардиографические признаки лёгочной гипертензии были определены действующими рекомендациями российского кардиологического общества и включали среднее давление в лёгочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., диаметр лёгочной артерии >25 мм, систолическое давление в полости правого желудочка >37 мм рт.ст., скорость трикуспидальной регургитации $>2,9$ м/с.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца толщина межжелудочковой перегородки у женщин в норме была равна $0,6-0,9$ см.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца толщина задней стенки левого желудочка у женщин в норме была равна 0,6-0,9 см.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца масса миокарда левого желудочка у женщин в норме равна 67-162 грамма.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца нормальное значение конечного диастолического размера левого желудочка у женщин равно 3,9-5,3 см; нормальное значение конечного диастолического объёма левого желудочка равно 56-104 мл; нормальное значение конечного систолического объёма левого желудочка равно 19-49 мл.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца нормальное значение базального размера правого желудочка у женщин равно 2,0-2,8 см; нормальное значение срединного размера правого желудочка равно 2,7-3,3 см; нормальное значение продольного размера правого желудочка равно 7,1-7,9 см; нормальное значение конечной систолической площади правого желудочка равно 7,5-16 см²; нормальное значение конечной диастолической площади правого желудочка равно 11-28 см².

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца нормальное значение размера левого предсердия у женщин равно 2,7-3,8 см; нормальное значение площади левого предсердия равно ≤ 20 см²; нормальное значение объёма левого предсердия равно 22-52 мл.

Согласно действующим рекомендациям российского кардиологического общества по количественной оценке структуры и функций камер сердца нормальное значение малого диаметра правого предсердия у женщин равно 2,9-4,5 см.

Определение дилатации камер сердца проводилось на основании оценки вышеупомянутых показателей, отклонения их от нормальных значений.

2.3.4. Статистическая обработка данных

Математический статистический анализ данных диссертационного исследования проводился с использованием электронно-вычислительной техники, программного обеспечения Medcalc® версия 19.8 [1].

Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты представлялись в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ). При отсутствии нормального распределения были определены минимальное (\min) и максимальное (\max) значения, а также медиана (M_0). При сравнении данных использован U-тест Манна—Уитни, определялся критерий Пирсона. Для изучения корреляции между явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления прогностической ценности использовался ROC-анализ, расчёт AUC. Результат проводимого статистического анализа считался достоверным при вероятности ошибки $p < 0,05$ [1].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследования полиморфизмов генов пациенток

В таблице 9 представлены результаты исследования полиморфизмов генов, играющих роль в метаболизме доксорубина.

Таблица 9 – Результаты исследования полиморфизмов генов, играющих роль в метаболизме доксорубина [4]

Полиморфизм		Генотип	К-во больных n=69	Частота (95% ДИ) %	Критерий z; p
CYP2D6*4		GG	46	66,7(54,3-77,6)	23,5; p<0,0001
		GA	23	33,3 (22,4-45,7)	10,8; p<0,0001
		AA	0	-	-
CYP3A5*3		GG	55	79,7(68,3-88,4)	28,5; p<0,0001
		GA	13	18,9(10,5-30,1)	5,3; p<0,0001
		AA	1	1,4 (0,03-7,7)	1,37; p=0,17
ABCВ1	1236	CC	23	33,3 (22,4-45,7)	10,8; p<0,0001
		CT	27	39,2 (27,7-51,7)	13,0; p<0,0001
		TT	19	27,5 (17,4-39,6)	8,6; p<0,0001
	3435	CC	13	18,8 (10,4-30,0)	5,3; p<0,0001
		CT	34	49,3 (37,0-61,6)	16,9; p<0,0001
		TT	22	31,9 (21,2-44,2)	10,3; p<0,0001
	2677	GG	25	36,2(25,0-48,7)	11,9; p<0,0001
		GT	22	31,9 (21,2-44,2)	10,3; p<0,0001
		TT	22	31,9 (21,2-44,2)	10,3; p<0,0001
CYP2C19*2		1*/1*	49	71,0 (58,8-81,3)	25,2; p<0,0001
		1*/2*	17	24,6 (15,0-36,5)	7,5; p<0,0001
		2*/2*	3	4,4 (0,93-12,6)	0,23; p=0,82
Примечание: * достоверность распределения по критерию z; p ≤0,05					

Проводилось исследование полиморфизма CYP2D6*4, было получено, что генотип GG встречался у 66,7% пациенток (N = 46), а гетерозиготный вариант GA – у 33,3 % (N = 23). Гомозиготный вариант AA не был обнаружен среди пациенток, принявших участие в исследовании. Был исследован полиморфизм CYP3A5*3: гомозиготный вариант GG встречался у 55 пациенток (79,7%), вариант GA – у 13 пациенток (18,9 %), вариант AA – у 1 пациентки (1,4 %). Были изучены полиморфизмы гена ABCB1 1236, 3435 и 2677. Вариант 1236CC встречался среди 23 пациенток (33 %), 1236CT – среди 27 пациенток (39,2 %), 1236TT – у 19 пациенток (27,5 %). У 13 пациентов обнаружен полиморфизм 3435CC (18,8 %), полиморфизм 3435CT – у 34 пациенток (49,3 %), 3435TT – у 22 пациенток (31,9 %). Вариант 2677GG встречался у 25 пациенток (36,2 %), 2677GT – среди 22 пациенток (31,9 %), 2677TT – среди 22 пациенток (31,9 %). Были исследованы полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Полиморфизм CYP2C19*2 1*/1* встречался среди 49 пациенток (71,0 %), CYP2C19*2 1*/2* – среди 17 пациенток (24,6 %), вариант CYP2C19*2 2*/2* обнаружен у 3 пациенток (4,4 %).

Для сравнения соответствия полученной частоты полиморфизмов возможному их популяционному распределению был проведён расчёт соответствия частоты выявленных полиморфизмов по закону Харди-Вайнберга. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение полиморфизмов генов в соответствии с законом Харди-Вайнберга

Ген	Аллели	К-во больных n=69	Частота полиморфизмов по закону Харди- Вайнберга (%)
CYP2D6*4	GG	46	69,44%
	GA	23	27,78%
	AA	0	2,78%
	G	83,33%	
	A	16,67%	
Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)			$\chi^2=2,76$; p=0,0966

Продолжение Таблицы 10

СУР3А5*3		GG	55	79,44%	
		GA	13	19,38%	
		AA	1	1,18%	
		G	89,13%		
		A	10,87%		
Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)				$\chi^2=0,053$; p=0,8184	
АВСВ1	1236	CC	23	27,98%	
		CT	27	49,83%	
		TT	19	22,19%	
		C	52,9%		
		T	47,1%		
	Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)				$\chi^2=3,18$; p=0,0744
	3435	CC	13	18,9%	
		CT	34	49,15%	
		TT	22	31,95%	
		C	43,48%		
T		56,52%			
Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)				$\chi^2=0,0005$; p=0,983	
2677	GG	25	18,78%		
	GT	22	49,91%		
	TT	22	22,87%		
		G	52,17%		
		T	47,83%		
Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)				$\chi^2=8,998$; p=0,0027	
СУР2С19*2		1*/1*	49	69,44%	
		1*/2*	17	27,78%	
		2*/2*	3	2,78%	
		1*	83,33%		
		2*	16,67%		
Статистическая значимость распределения по закону Харди-Вайнберга (χ^2 ; p)				$\chi^2=0,882$; p=0,3477	

Большинство выявленных полиморфизмов соответствовали возможному популяционному распределению по закону Харди-Вайнберга, достоверность разницы частоты аллели $p > 0,05$. Исключение составлял распределение аллелей в АВСВ12677, где распределение аллелей не соответствовало закону Харди-

Вайнберга ($p=0,00027$), что может быть обусловлено особенностями выборки больных с новообразованиями молочной железы.

3.2. Встречающиеся комбинации полиморфизмов

В таблице 11 представлены результаты генетического тестирования пациенток, включённых в исследование, и встречающиеся варианты комбинаций полиморфизмов генов.

Таблица 11 – Встречавшиеся комбинации полиморфизмов генов у пациенток, включённых в исследование

Комбинации полиморфизмов	Количество пациенток (N)	Частота встречаемости в группе (%)
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	2	2,9 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	1	1,45 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	2	2,9 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	2	2,9 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	5	7,25 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	6	8,7 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/2*	5	7,25 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 CT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/2*	1	1,45 %

Продолжение Таблицы 11

CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1*	3	4,44 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	6	8,7 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	2	2,9 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1*	3	4,44 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/2*	4	5,8 %
CYP2D6 GA; CYP3A583 GA; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	2	2,9 %
CYP2D6 GA; CYP3A5*3 AA; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	1	1,45 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	3	4,44 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/2*	1	1,45 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1*	4	5,8 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	4	5,8 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 TT; CYP2C19 2 1*/2*	2	2,9 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 2*/2*	3	4,44 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	4	5,8 %
CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/2*	3	4,44 %

Наиболее часто встречающимися комбинациями являлись CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 6; 8,7 %) и CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 6; 8,7 %). Комбинация CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* встречались у 5 пациенток (7,25 %), также как и комбинация CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/2* (N = 5; 7,25 %). Комбинация CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/2* была обнаружена у 4 пациенток (5,8 %), также как и комбинации CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 4; 5,8 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 4; 5,8 %) и CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 4; 5,8 %). Комбинации полиморфизмов, которые были выявлены среди трёх пациенток: CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 3; 4,44 %), CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 3; 4,44 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 3; 4,44 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 2*/2* (N = 3; 4,44 %) и CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/2* (N = 3; 4,44 %). Каждая из следующих комбинаций полиморфизмов генов была обнаружена у двух пациенток: CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 2; 2,9 %), CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 2; 2,9 %), CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 2; 2,9 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 2; 2,9 %), CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GA; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 2; 2,9 %) и CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 CT; 2677 TT; CYP2C19 2 1*/2* (N = 2; 2,9 %). Однократно встречающиеся комбинации полиморфизмов исследуемых генов были: CYP2D6 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1* (N = 1; 1,45 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 CT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/2*

(N = 1; 1,45 %), CYP2D6 GA; CYP3A5*3 AA; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1* (N = 1; 1,45 %), CYP2D6 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CC; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/2* (N = 1; 1,45 %).

Таким образом, не было обнаружено каких-либо комбинаций полиморфизмов, которые бы встречались значительно чаще других.

Отдельно были рассмотрены комбинации генов, кодирующих функционирование р-гликопротеина. В таблице 12 приведены результаты исследования встречаемости комбинаций полиморфизмов генов, кодирующих р-гликопротеин.

Таблица 12 – Частота встречаемости комбинаций полиморфизмов генов, кодирующих р-гликопротеин

Комбинации полиморфизмов	Количество пациенток (N)	Частота встречаемости в группе (%)
1236 CC, 3435 CC, 2677 GG	10	14,49 %
1236 TT, 3435 TT, 2677 TT	18	26,09 %
1236 CT, 3435 CT, 2677 GT	16	23,19 %
1236 CC, 3435 CT, 2677 GG	9	13,04 %
1236 CT, 3435 TT, 2677 GT	9	13,04 %
1236 TT, 3435 CT, 2677 GG	2	2,9 %
1236 CT, 3435 CT, 2677 GG	2	2,9 %
1236 CT, 3435 CT, 2677 TT	2	2,9 %
1236 TT, 3435 CT, 2677 TT	1	1,45 %

Наиболее часто встречались комбинации гомозиготных по рецессивному аллелю полиморфизмов 1236, 3435 и 2677, они были обнаружены среди 18 пациенток (N = 18; 26,09 %). У 16 пациенток были обнаружены гетерозиготные полиморфизмы 1236 СТ, 3435 СТ, 2677 GT (N = 16; 23,19 %). Гомозиготные по доминантному аллелю полиморфизмы встречались среди 10 пациенток (N = 10; 14,49 %). Комбинация 1236 СС, 3435 СТ, 2677 GG встречалась у 9 пациенток (N = 9; 13,04 %), также как и комбинация 1236 СТ, 3435 ТТ, 2677 GT (N = 9; 13,04 %). Следующие комбинации были обнаружены среди 2 пациенток: 1236 ТТ, 3435 СТ, 2677 GG (N = 2; 2,9 %), 1236 СТ, 3435 СТ, 2677 GG (N = 2; 2,9 %) и 1236 СТ, 3435 СТ, 2677 ТТ (N = 2; 2,9 %). У одной пациентки обнаружена комбинация 1236 ТТ, 3435 СТ, 2677 ТТ (N = 1; 1,45 %).

У 63,77 % пациенток наблюдалось одновременное носительство одинаковых аллелей исследуемых полиморфизмов генов, кодирующих р-гликопротеин, то есть одновременное носительство гомозиготных вариантов по доминантному аллелю (1236 СС, 3435 СС, 2677 GG), рецессивному аллелю (1236 ТТ, 3435 ТТ, 2677 ТТ) или носительство гетерозиготных аллелей (1236 СТ, 3435 СТ, 2677 GT). Отсутствие сцепления генов наблюдалось у 36,23 % пациенток, принявших участие в исследовании [2].

3.3. Структура нежелательных явлений

Нежелательные явления наблюдались у 45 пациенток (65,22 %), включённых в исследование, при этом у 35 пациенток наблюдалось развитие 2 и более нежелательных явлений (50,72 %). Нежелательные явления не были обнаружены у 24 пациенток (34,78 %) [2, 12].

Обнаружение нежелательных явлений и оценка времени их появления происходило во время визитов, то есть непосредственно после включения в исследование перед забором крови, при повторном посещении с целью получения четвёртого курса химиотерапии (если пациентка была включена в исследование

перед проведением третьего курса химиотерапии) и при визите пациенток через три месяца после получения последнего курса химиотерапии в целях проведения ультразвукового исследования сердца [12].

Наиболее распространённым нежелательным явлением являлась алопеция (30,4 % пациенток; n = 21). Следующими по частоте встречаемости были тахикардия (27,5 % пациенток; n = 19), лейкопения (26,1 % пациенток; n = 18), тошнота (17,4 % пациенток; n = 12), повышение уровня тропонина выше 12 нг/мл (15,9 % пациенток; n = 15,9 %). Другие нежелательные явления включали нейтропению (13,0 % пациенток; n = 9), лимфопению (7,2 % пациенток; n = 5), снижение фракции выброса левого желудочка (7,2 % пациенток; n = 5), повышение уровня АЛТ (5,8 % пациенток; n = 4), анемию (5,8 % пациенток; n = 4), возникновение аритмии (2,9 % пациенток; n = 2), диарею (2,9 % пациенток; n = 2). Структура НЯ среди пациенток, принявших участие в исследовании представлена на рисунке 2 и в таблице 13 [12].



Рисунок 2 – Структура НЯ среди пациенток, принявших участие в исследовании [12]

Таблица 13 – Структура нежелательных явлений у пациенток, включенных в исследование [12]

Нежелательное явление		К-во наблюдений (всего N = 69)	%	Частота (95%ДИ) %	Критерий z; p
Анемия		4	5,8	5,8 (1,6-14,2)	0,305; p=0,76
Алопеция		21	30,43	30,4(19,9-42,7)	9,68; p<0,0001
Диарея		2	2,9	2,9 (0,35-10,0)	0,8; p=0,423
Лейкопения		18	26,1	26,1 (16,3-38,1)	8,0; p<0,0001
Лимфопения		5	7,24	7,2 (2,34-16,0)	0,838; p=0,41
Нейтропения		9	13,04	13,0 (6,11-23,3)	3,05; p=0,002
Тошнота		12	17,4	17,4 (9,3-28,4)	4,73; p<0,0001
Повышение уровня АЛТ		4	5,8	5,8 (1,6-14,2)	0,305; p=0,76
Кардиологические НЯ (всего)					
Кардиологические НЯ	Синусовая тахикардия	19	27,54	27,5 (17,4-39,6)	8,6; p<0,0001
	Другие виды аритмии (частая желудочковая экстрасистолия)	2	2,9	2,9 (0,35-10,0)	0,8; p=0,423
	Снижение фракции выброса левого желудочка	5	7,25	7,2 (2,34-16,0)	0,838; p=0,41
	Повышение уровня тропонина > 12 нг/мл	11	15,94	15,9 (8,21-26,7)	4,12; p<0,0001
Примечание: * достоверность распределения по критерию z; p ≤ 0,05					

У пациенток, проходивших химиотерапию, впоследствии наблюдались различные проявления токсичности противоопухолевых препаратов.

Клинический случай №1. Участница нашего исследования поступила в отделение противоопухолевой химиотерапии для проведения третьего курса химиотерапии по поводу рака молочной железы. Жалоб активно не предъявляла. При проведении рутинных лабораторных исследований также не было выявлено противопоказаний для проведения противоопухолевой терапии, которую перенесла удовлетворительно, без выраженных токсических явлений. Впоследствии в ходе проведения повторных лабораторных исследований не было выявлено изменений со стороны показателей общего анализа крови и биохимического анализа крови. Однако у пациентки развился ряд нежелательных явлений после проведённых курсов химиотерапии, среди них возникновение алопеции, регистрация в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ эпизодов синусовой тахикардии, не связанных с физической нагрузкой, стрессом или приёмами пищи, а также повышение тропонина I до 27,5 нг/мл, что было выше принятой верхней границы нормы более чем в 2 раза (>12 нг/мл). Проведён забор крови для определения минимальной равновесной концентрации доксорубицина, получен результат 150,13 нг/мл. В ходе генотипирования были обнаружены полиморфизмы CYP2D6*4 GA, CYP3A5*3 GG, аллели TT полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена ABCB1, а также CYP2C19*2 (1*/1*). Таким образом, данная пациентка также являлась носителем генов, которые могут замедлять функционирование белков-метаболизаторов лекарственных средств и снижать активность р-гликопротеина, что может приводить к большей концентрации лекарственных средств в плазме крови.

Клинический случай №2. Одна из пациенток поступила с жалобами на невыраженную общую слабость для проведения третьего курса химиотерапии по поводу рака молочной железы. Пациентке были проведены рутинные лабораторные исследования, которые не выявили противопоказаний для проведения химиотерапии. Пациентка проведение противоопухолевой терапии перенесла удовлетворительно, без выраженных токсических реакций.

Впоследствии в ходе проведения повторного общего анализа крови было выявлено развитие нейтропении лёгкой степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов = $1,42 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом пациентка не отмечала появление новых симптомов, изменения общего состояния, нарастание общей слабости. Также отсутствовали другие нежелательные явления при лабораторных и инструментальных исследованиях. В ходе нашего исследования был взят образец крови для определения уровня тропонина I, концентрация которого была равна 1,89 нг/мл, что укладывается в референсные значения. Также был взят образец крови для определения минимальной равновесной концентрации доксорубина, в результате было определено, что концентрация доксорубина в плазме крови у пациентки составила 45,16 нг/мл, что являлось одним из наименьших результатов среди остальных аликвот [12]. В ходе нашего исследования был взят образец крови для генотипирования, в ходе которого выявлено, что пациентка являлась носителем следующих полиморфизмов: CYP2D6*4 GG («дикий» тип, обуславливающий нормальный метаболизм); CYP3A5*3 GG (*3/*3) – полиморфизм, замедляющий клиренс; гетерозиготные аллели полиморфизмов 1236 и 3435 гена ABCB1, гомозиготный рецессивный аллель TT полиморфизма 2677, а также полиморфизм CYP2C19*2 (1*/2*), который обуславливает умеренный метаболизм. Таким образом, данная пациентка являлась носителем генов, которые могут обуславливать как нормальный метаболизм лекарственных средств, так и ослабление функционирования белков-метаболизаторов.

3.4. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ

Всем пациенткам (n = 69; 100%) проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Клинически значимые изменения ЭКГ интерпретировались как проявление острой кардиотоксичности доксорубина. В

течение исследования все пациентки вели дневники активности [12]. Результаты исследования приведены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Результаты суточного холтеровского мониторирования ЭКГ

Результат	Количество пациенток, N	Доля в группе, %
Отсутствие клинически значимых изменений ЭКГ	46	66,67 %
Синусовая тахикардия	19	27,53 %
Другие виды аритмии (частая желудочковая экстрасистолия)	2	2,9 %

У 46 пациенток (66,67 %) не было выявлено клинически значимых изменений ЭКГ при суточном холтеровском мониторировании. У 19 пациенток (27,53 %) были выявлены эпизоды синусовой тахикардии, не связанные с физической активностью. У двух пациенток (2,9 %) была обнаружена частая желудочковая экстрасистолия (частая желудочковая экстрасистолия определялась как более 500 комплексов в сутки) [12].

Для сравнения характеристик результатов холтеровских мониторирований ЭКГ пациентки были разделены на три группы: пациентки без клинически значимых изменений ЭКГ, пациентки с выявленными эпизодами синусовой тахикардии и пациентки с выявленной частой желудочковой экстрасистолией. В таблице ниже приведено сравнение результатов исследования суточного мониторирования ЭКГ.

Таблица 15 – Сравнение показателей, исследуемых в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ у пациенток

Показатель	Пациентки с отсутствием клинически значимых изменений ЭКГ (N = 48)	Пациентки с синусовой тахикардией (N = 19)	Пациентки с частой желудочковой экстрасистолией (N = 2)
Количественные признаки (среднее значение)			
Средняя ЧСС за сутки (уд/мин)	69,07 ± 5,27	75,28 ± 4,73	70,09 ± 3,11
Максимальная ЧСС (уд/мин)	127,2 ± 14,91	149 ± 16,02	138 ± 11,58
Минимальная ЧСС (уд/мин)	50,27 ± 2,53	51,5 ± 4,38	50,42 ± 1,91
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	16,5 ± 13,58	19,1 ± 11,42	17,8 ± 16,98
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	60,23 ± 46,82	45,89 ± 57,05	751,5 ± 52,50
Качественные признаки			
Синусовый ритм	100 %	100 %	100 %
Несинусовый ритм	0 %	0 %	0 %
Увеличение интервала PQ (>200 мс)	0 %	0 %	0 %
Увеличение интервала QTc (>450 мс)	0 %	0 %	0 %
Пауза ритма более 2 секунд	0 %	0 %	0 %
Диагностически значимые изменения сегмента ST	0 %	0 %	0 %

У всех пациенток из всех групп (N = 69; 100 %) регистрировался синусовый ритм в течение всего исследования. Несинусовый ритм не был обнаружен ни у одной пациентки (0 %). Среднее значение средней ЧСС за сутки у группы пациенток, у которых не были обнаружены клинически значимые изменения ЭКГ, составило $69,07 \pm 5,27$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых была зарегистрирована синусовая тахикардия, среднее значение средней ЧСС за сутки было равно $75,28 \pm 4,73$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых обнаружилась частая желудочковая экстрасистолия, среднее значение средней ЧСС за сутки было равно $70,09 \pm 3,11$ ударов в минуту. Среднее значение максимальной ЧСС за сутки у группы пациенток, у которых не были обнаружены клинически значимые изменения ЭКГ, составило $127,2 \pm 14,91$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых была зарегистрирована синусовая тахикардия, среднее значение максимальной ЧСС за сутки было равно $149 \pm 16,02$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых обнаружилась частая желудочковая экстрасистолия, среднее значение максимальной ЧСС за сутки было равно $138 \pm 11,58$ ударов в минуту. Среднее значение минимальной ЧСС за сутки у группы пациенток, у которых не были обнаружены клинически значимые изменения ЭКГ, составило $50,27 \pm 2,53$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых была зарегистрирована синусовая тахикардия, среднее значение минимальной ЧСС за сутки было равно $51,5 \pm 4,38$ ударов в минуту; у группы пациенток, у которых обнаружилась частая желудочковая экстрасистолия, среднее значение минимальной ЧСС за сутки было равно $50,42 \pm 1,91$ ударов в минуту. Среднее значение количества наджелудочковых экстрасистол в сутки у группы пациенток, у которых не были обнаружены клинически значимые изменения ЭКГ, составило $16,5 \pm 13,58$; у группы пациенток, у которых была зарегистрирована синусовая тахикардия, среднее значение количества наджелудочковых экстрасистол в сутки было равно $19,1 \pm 11,42$; у группы пациенток, у которых обнаружилась частая желудочковая экстрасистолия, среднее значение количества наджелудочковых экстрасистол в сутки было равно $17,8 \pm 16,98$. Среднее значение количества желудочковых экстрасистол в сутки у группы пациенток, у которых не были

обнаружены клинически значимые изменения ЭКГ, составило $60,23 \pm 46,82$; у группы пациенток, у которых была зарегистрирована синусовая тахикардия, среднее значение количества желудочковых экстрасистол в сутки было равно $45,89 \pm 57,05$; у группы пациенток, у которых обнаружилась частая желудочковая экстрасистолия, среднее значение количества желудочковых экстрасистол в сутки было равно $751,5 \pm 52,50$. В ходе суточного мониторирования ЭКГ ни у одной пациентки не было обнаружено увеличения интервала PQ >200 мс (0 %). В ходе суточного мониторирования ЭКГ ни у одной пациентки не было обнаружено увеличения интервала QTc >450 мс (0 %). Пауз ритм более 2 секунд не было обнаружено ни у одной пациентки в ходе суточного мониторирования ЭКГ (0 %).

Диагностически значимые изменения сегмента ST, определяющие ишемию миокарда, включали в себя следующие признаки: горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST, длящаяся 80 мсек после окончания комплекса QRS; элевация сегмента ST на 0,1 мВ длительностью 80 мсек от точки J. Данные признаки определены действующими клиническими рекомендациями по применению холтеровского мониторирования в клинической практике. Диагностически значимых изменений сегмента ST не было обнаружено ни у одной пациентки в ходе суточного мониторирования ЭКГ (0 %).

Таким образом, у большинства пациенток не было обнаружено клинически значимых изменений ЭКГ в ходе холтеровского мониторирования. Наиболее распространённый выявленный вид аритмии был синусовая тахикардия, что является наиболее распространённым проявлением острой кардиотоксичности. Проявления синусовой тахикардии были соотнесены с дневником активности пациенток; эпизоды синусовой тахикардии в покое и вне приёма пищи интерпретировались как проявление антрациклиновой кардиотоксичности. Некоторые пациентки в моменты проявления тахикардии отмечали чувство сердцебиения. Пациентки с развившейся частой желудочковой экстрасистолией не отмечали жалоб, связанных с возникновением аритмии. Ни у одной пациентки не было обнаружено фибрилляции предсердий или другого жизнеугрожающего вида

аритмии, а также не были зарегистрированы диагностически значимые эпизоды ишемии миокарда [12].

3.5. Результаты ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ)

Всем пациенткам (N = 69; 100%) проведено ультразвуковое исследование сердца. Такие изменения как снижение фракции выброса левого желудочка, умеренная или тяжёлая клапанные регургитации, дилатация камер сердца, изменение толщины стенок сердца и изменение массы миокарда интерпретировались как проявление хронической кардиотоксичности доксорубина [12]. При условии ранее имевшихся клапанных регургитаций лёгкой степени проявлением хронической кардиотоксичности являлось увеличение степени тяжести регургитации до умеренной или тяжёлой.

Результаты приведены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 – Результаты исследований ЭхоКГ у пациенток

Параметр	Количество пациенток, N	Доля в группе, %
Нормальная фракция выброса левого желудочка	64	92,75 %
Снижение фракции выброса левого желудочка (<50%)	5	7,25 %

Таблица 17 – Сравнение показателей, исследуемых в ходе ЭхоКГ у пациенток

Параметр	Пациентки с нормальной фракцией выброса левого желудочка (N = 64)	Пациентки со сниженной фракцией выброса левого желудочка (N = 5)
Количественные признаки (среднее значение)		
Фракция выброса левого желудочка, %	59,5 ± 6,31	46,4 ± 3,64
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,74 ± 0,098	0,772 ± 0,06
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,72 ± 0,079	0,774 ± 0,07
Масса миокарда левого желудочка, грамм	123,78 ± 33,06	128,8 ± 15,71
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт.ст.	15,4 ± 3,2	15,7 ± 3,9
Качественные признаки		
Митральная регургитация лёгкой степени тяжести	23 (35,94 %)	3 (60 %)
Митральная регургитация умеренной и тяжёлой степени тяжести	0 %	0 %
Трикуспидальная регургитация лёгкой степени тяжести	15 (23,43 %)	3 (60 %)
Трикуспидальная регургитация умеренной и тяжёлой степени тяжести	0 %	0 %
Аортальная регургитация лёгкой степени тяжести	6 (9,38 %)	1 (20 %)
Аортальная регургитация умеренной и тяжёлой степени тяжести	0 %	0 %

Продолжение Таблицы 17

Признаки лёгочной гипертензии	0 %	0 %
Дилатация полости левого желудочка	0 %	0 %
Дилатация полости правого желудочка	0 %	0 %
Дилатация полости левого предсердия	0 %	0 %
Дилатация полости правого предсердия	0 %	0 %
Зоны нарушения локальной сократимости левого желудочка	0 %	0 %

При исследовании было обнаружено, что у 5 пациенток (7,25 %) было впервые обнаружено снижение фракции выброса левого желудочка. У остальных 64 пациенток (92,75 %), принявших участие в исследовании, фракция выброса левого желудочка оставалась в нормальных значениях. Среднее значение фракции выброса левого желудочка у группы пациенток с нормальной фракцией выброса левого желудочка было равно $59,5 \pm 6,31$ %, а у группы пациенток со сниженной фракцией выброса среднее значение было равно $46,4 \pm 3,64$ %. Среднее значение толщины межжелудочковой перегородки у пациенток с нормальной фракцией выброса левого желудочка было равно $0,74 \pm 0,098$ см, а у пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка было равно $0,772 \pm 0,06$ см. Среднее значение толщины задней стенки левого желудочка у пациенток с нормальной фракцией выброса левого желудочка было равно $0,72 \pm 0,079$ см, а у пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка было равно $0,774 \pm 0,07$. Среднее значение массы миокарда левого желудочка у пациенток с нормальной фракцией выброса левого желудочка было равно $123,78 \pm 33,06$ грамм, а у пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка было равно $128,8 \pm 15,71$ грамм. Среднее значение среднего давления в лёгочной

артерии у пациенток с нормальной фракцией выброса левого желудочка было равно $15,4 \pm 3,2$ мм рт.ст., а у пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка было равно $15,7 \pm 3,9$ мм рт.ст.. Митральная регургитация лёгкой степени тяжести была обнаружена у 23 пациенток с нормальным показателем фракции выброса левого желудочка (35,94 %) и у 3 пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка (60%), в то время как митральная регургитация умеренной степени тяжести или тяжёлой степени не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах. Трикуспидальная регургитация лёгкой степени тяжести была обнаружена у 15 пациенток с нормальным показателем фракции выброса левого желудочка (23,43 %) и у 3 пациенток со сниженной фракцией выброса левого желудочка (60%), в то время как трикуспидальная регургитация умеренной степени тяжести или тяжёлой степени не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах. Аортальная регургитация лёгкой степени тяжести была обнаружена у 6 пациенток с нормальным показателем фракции выброса левого желудочка (9,38 %) и у 1 пациентки со сниженной фракцией выброса левого желудочка (20%), в то время как аортальная регургитация умеренной степени тяжести или тяжёлой степени не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах. Ни у одной пациентки не было обнаружено признаков дилатации камер сердца (левого желудочка, правого желудочка, левого предсердия или правого предсердия) (0 %). У всех пациенток отсутствовали признаки лёгочной гипертензии (0 %). Ни у одной пациентки не были обнаружены зоны нарушения локальной сократимости левого желудочка (0 %).

Одним из факторов, который может повлиять на значение фракции выброса левого желудочка в сторону его ложного повышения, является диастолическая дисфункция левого желудочка, которая была обнаружена у 6 пациенток (8,7 %). У всех пациенток был обнаружен 1 тип диастолической дисфункции. У всех них имелась предшествующая сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия – 6 пациенток, ишемическая болезнь сердца – 5 пациенток,

хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка – 2 пациентки [1].

3.6. Результаты определения концентрации доксорубицина в плазме крови

Забор крови для определения минимальной равновесной концентрации доксорубицина проводился перед началом 3-го или 4-го курса химиотерапии в режиме АС [4].

Результаты определения концентрации доксорубицина в плазме крови пациенток представлены на рисунках 3 и 4 [4].

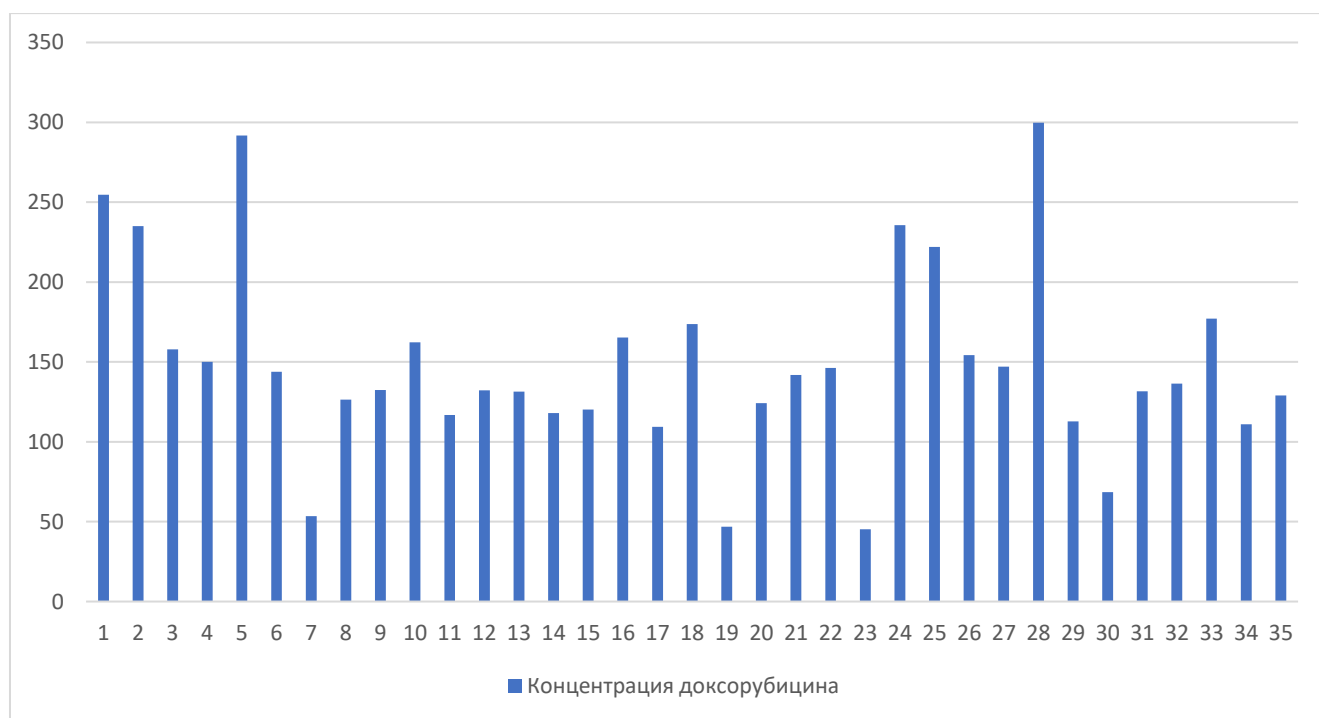


Рисунок 3 – Минимальная равновесная концентрация доксорубицина в плазме крови (пациентки 1-35) [4]

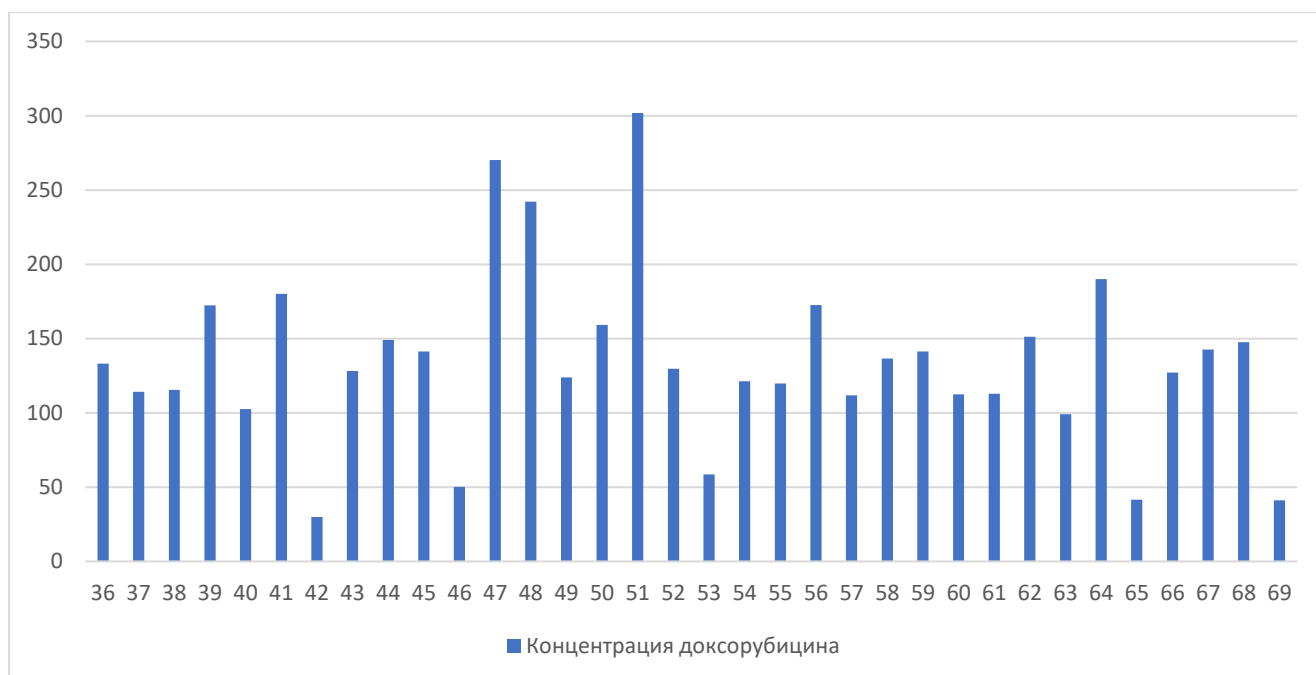


Рисунок 4 – Минимальная равновесная концентрация доксорубицина в плазме крови (пациентки 36–69) [2]

Минимальная концентрация доксорубицина составляла 29,81 нг/мл, а максимальная – 301,84 нг/мл [4].

Был проведён расчёт медианных значений концентрации доксорубицина в плазме крови пациенток. Результаты представлены в таблице 18 [4].

Таблица 18 – Медианные значения минимальной равновесной концентрации доксорубицина в плазме крови пациенток [4]

Концентрация доксорубицина	Минимум (нг/мл)	Максимум (нг/мл)	Среднее (нг/мл)	95% ДИ	Медиана	95% CI
	29,81	301,84	141,661	127,367 - 155,954	132,400	126,118 - 144,029
	Дисперсия	Стандартное отклонение	5—95 P	25—75 P	Нормальное распределение	
	3540,2789	59,5002	44,982 - 271,298	113,763 - 159,897	0,0002	

Согласно результатам, среднее значение концентрации доксорубина составило 141,661 нг/мл при 95% доверительном интервале 127,367 - 155,954, в то время как медианное значение равнялось 132,4 (126,118-144,029; 95% ДИ). При этом значение стандартного отклонения было равно 59,5002. Результаты значений минимальной равновесной концентрации доксорубина в плазме крови пациенток не подчинялись законам нормального распределения (коэффициент распределения равен 0,0002) [2, 11, 12].

На рисунке 5 представлено частотное распределение полученных результатов определения концентрации доксорубина в плазме крови у пациенток, принявших участие в исследовании [2].

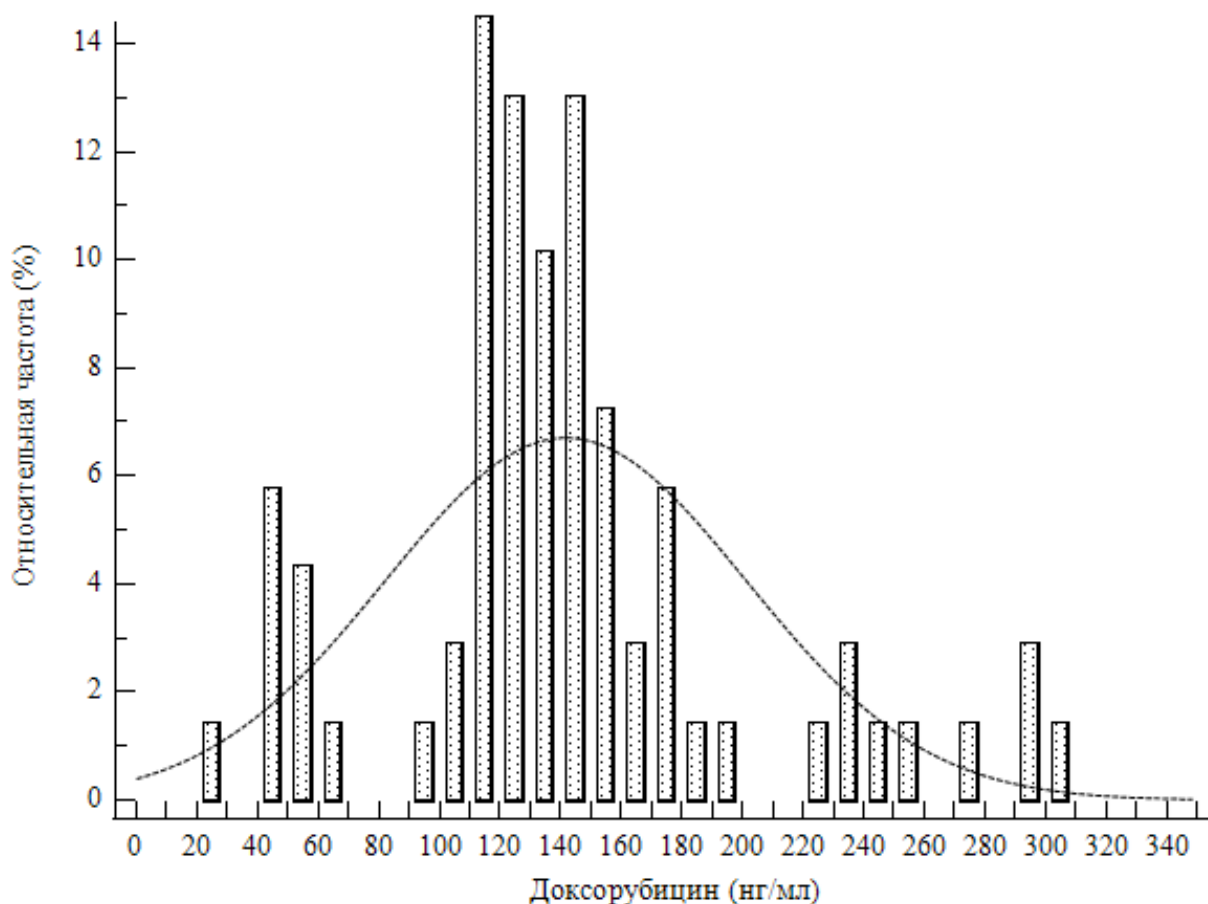


Рисунок 5 – Частотное распределение результатов определения минимальной равновесной концентрации доксорубина в плазме крови [2]

На рисунке продемонстрировано, что результаты значений концентрации доксорубина в плазме крови пациенток не подчинялись законам нормального распределения [2].

3.7. Результаты определения уровня тропонина I

На рисунке 6 представлен график распределения пациенток по концентрации тропонина I в плазме крови. Минимальное значение составляло 0,23 нг/л, максимальное – 36,2 нг/л. На рисунке продемонстрировано, что распределение уровня тропонина I в плазме крови пациенток не подчинялось законам нормального распределения. За нормальные референсные значения принимались показатели 0-12 нг/л [2].

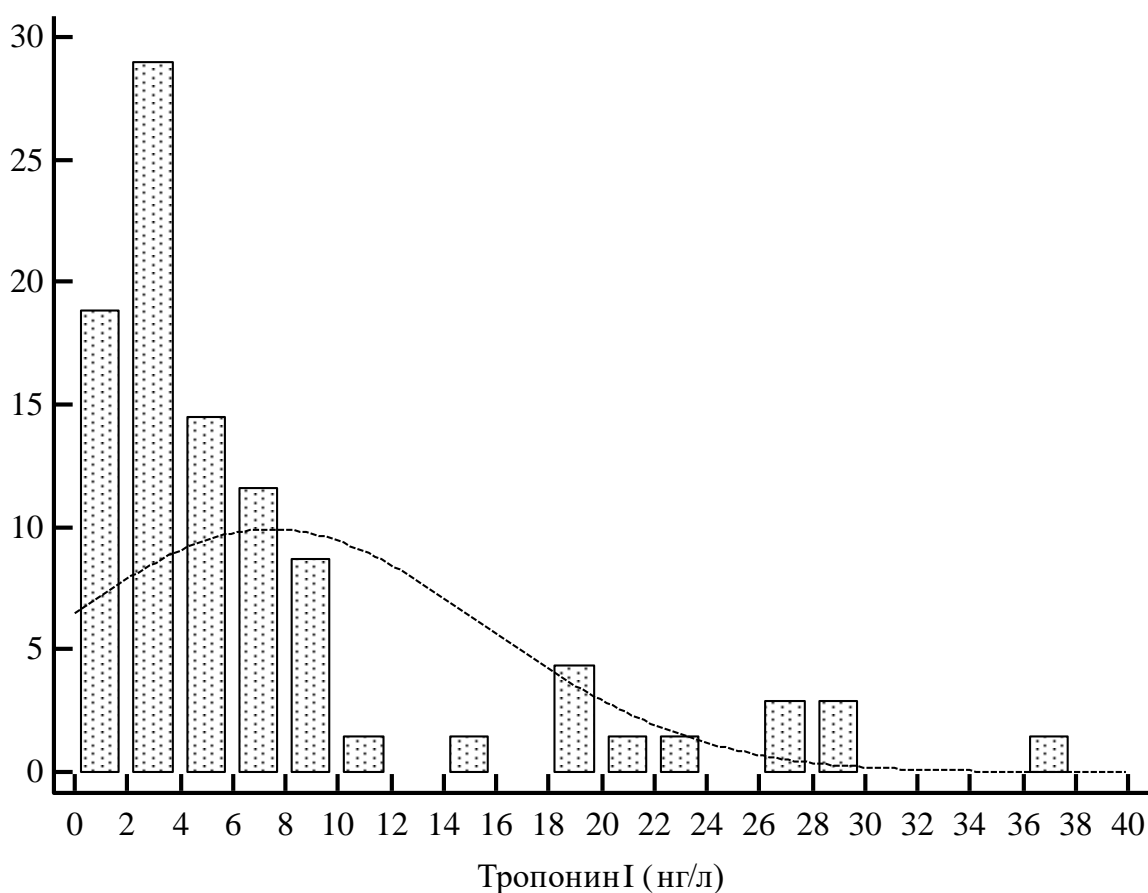


Рисунок 6 – Частотное распределение результатов определения уровня тропонина I в плазме крови [2]

Был проведён расчёт медианных значений уровня тропонина I в плазме крови пациенток. Результаты представлены в таблице 19 [2].

Таблица 19 – Медианные значения уровня тропонина I в плазме крови пациенток

Концентрация тропонина I	Минимум (нг/л)	Максимум (нг/л)	Среднее (нг/л)	95% ДИ	Медиана	95% CI
	0,23	36,2	7,444	5,511 - 9,377	4,18	3,414 - 5,811
	Дисперсия	Стандартное отклонение	5—95 P	25—75 P	Нормальное распределение	
	64,7426	8,0463	1,179 - 27,588	2,563 - 8,432	<0,0001	

В таблице продемонстрированы медианные значения уровня тропонина I в плазме крови пациенток. Среднее значение составило 7,444 нг/мл при 95% доверительном интервале 5,511 - 9,377, при этом медианное значение было равно 4,18 (3,414-5,811; 95% ДИ).

3.8. Соотношение уровня доксорубина и тропонина I

На рисунке 7 представлен график корреляции между концентрацией доксорубина и концентрацией тропонина I.

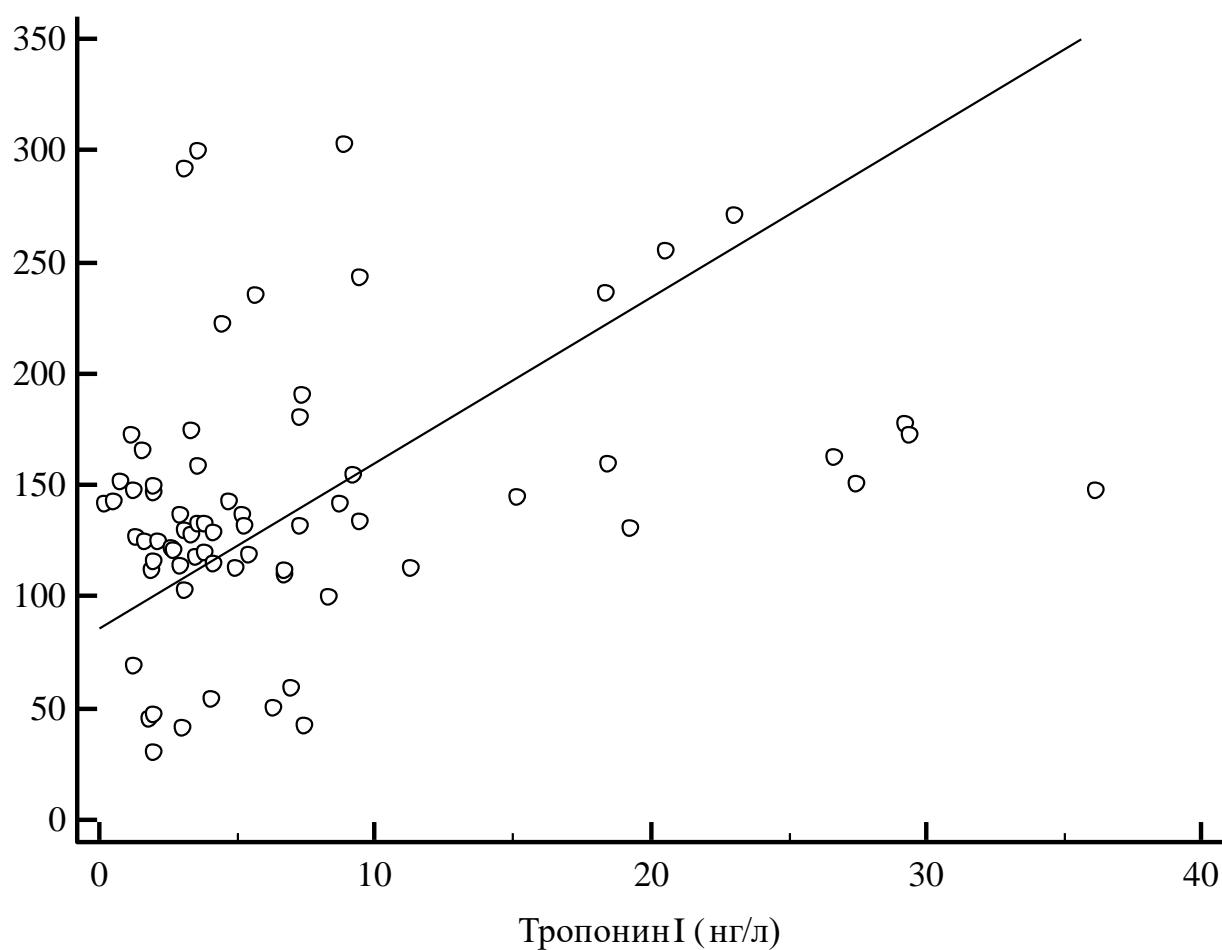


Рисунок 7 – Корреляция между концентрацией доксорубидина и концентрацией тропонина I

Проведён расчёт коэффициента корреляции Пирсона, результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Расчёт коэффициента корреляции r

Параметр	Значение
Объём выборки	69
Коэффициент корреляции r	0,2916
Уровень значимости	$P = 0,0151$
Интервал доверия 95% для r	От 0,05897 до 0,4942

Коэффициент корреляции r был равен 0,2916 при уровне значимости $P = 0,0151$ и 95% доверительном интервале 0,05897-0,4942. Данные показывают, что связь между переменными слабая.

3.9. Риск развития нежелательных явлений и уровень доксорубицина

В таблице 21 представлены результаты определения концентрации доксорубицина у пациенток, у которых наблюдались нежелательные явления.

Таблица 21 – Уровень доксорубицина у пациенток, у которых развилось НЯ на фоне проведения химиотерапии

Параметр	Значение
Объём выборки	46
Наименьшее значение	50,1300
Наибольшее значение	172,4600
Среднее арифметическое	129,5525
95% CI для арифметического среднего	от 111,0330 до 148,0720
Медиана	136,4900
95% CI для медианы	от 118,8459 до 142,3509
Дисперсия	849,5870
Среднеквадратичное отклонение	29,1477
Относительное среднеквадратическое отклонение	0,2250 (22,50%)
Стандартная ошибка среднего	8,4142
Коэффициент асимметрии	-1,8491 ($P=0,0066$)
Коэффициент эксцесса	5,4408 ($P=0,0068$)
Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределения	$W=0,7956$ $P=0,0084$

У 46 пациенток за период проведения нашего исследования наблюдалось хотя бы одно нежелательное явление (N = 46; 66,7%). Наименьшее значение доксорубицина, при котором наблюдались нежелательные явления было равно 50,1200 нг/мл, а наибольшее – 172,4600 нг/мл. Среднее арифметическое значение было равно 129,5525 при 95% доверительном интервале от 111,0330 до 148,0720. Мы рассчитали средний уровень доксорубицина, при котором наблюдается наступление нежелательных явлений. Медианное значение концентрации доксорубицина, при котором развивались нежелательные явления, было равно 136,49 нг/мл при 95% доверительном интервале от 118,8459 до 142,3509. Среднее квадратичное отклонение было равно 29,1477 [12].

Также мы провели расчёт относительного риска развития нежелательных явлений среди пациенток, концентрация доксорубицина у которых была выше медианного значения (136,49 нг/мл) и ниже его. У 33 пациенток уровень доксорубицина был выше 136,49 нг/мл, а у 36 пациенток – ниже. Результаты представлены в таблице 22 [12].

Таблица 22 – Относительный риск развития нежелательных явлений среди пациенток в зависимости от значения концентрации доксорубицина [12]

Нежелательная реакция	Всего больных с нежелательной реакцией	Количество больных с нежелательной реакцией при уровне доксорубицина $\geq 136,49$ нг/мл (n=33)	Количество больных с нежелательной реакцией при уровне доксорубицина $< 136,49$ нг/мл (n=36)	Относительный риск (95%ДИ)	Критерий z	p
Анемия	4	3	1	3,3(0,36-29,9)	1,05	0,29
Алоpecia	21	14	7	2,2(1,01-4,73)	1,97	0,048
Диарея	2	2	0	5,4(0,27-109,0)	1,36	0,27
Лейкопения	18	7	11	0,69(0,31-1,58)	0,871	0,38
Лимфопения	5	2	3	0,72(0,13-4,1)	0,753	0,72
Нейтропения	9	5	4	1,36(0,39-4,65)	0,495	0,620
Тахикардия	19	13	6	2,36(1,01-5,5)	2,0	0,046
Тошнота	12	9	3	3,37(1,0-11,4)	1,96	0,05

Продолжение Таблицы 22

Тропонин более 12 нг/л	11	10	1	5,76 (1,36-24,4)	2,38	0,018
Снижение фракции выброса левого желудочка	5	4	1	4,36(0,5-37,1)	1,35	0,177
Повышение АЛТ	4	3	1	4,36(0,51-37,1)	1,35	0,17
Аритмия	2	1	1	0,54(0,05-5,74)	0,505	0,614

В отношении развития анемии у пациенток после проведения химиотерапии относительный риск был равен 3,3 (95% доверительный интервал 0,36-29,9), $p = 0,29$. В отношении развития диареи относительный риск был равен 5,4 (95% доверительный интервал 0,27-109,0), $p = 0,27$. Относительный риск развития лейкопении был равен 0,69 (95% доверительный интервал 0,31-1,58), $p = 0,38$. В отношении развития лимфопении относительный риск был равен 0,72 (95% доверительный интервал 0,13-4,1), $p = 0,72$. Относительный риск развития нейтропении был равен 1,36 (95% доверительный интервал 0,39-4,65), $p = 0,62$. В отношении развития тахикардии относительный риск был равен 2,36 (95% доверительный интервал 1,01-5,5), $p = 0,046$. Относительный риск развития тошноты был равен 3,37 (95% доверительный интервал 1,0-11,4), $p = 0,05$. Относительный риск повышения уровня тропонина I был равен 5,76 (95% доверительный интервал 1,36-24,4), $p = 0,018$. Относительный риск снижения фракции выброса левого желудочка был равен 4,36 (95% доверительный интервал 0,5-37,1), $p = 0,177$. В отношении повышения уровня АЛТ относительный риск был равен 4,36 (95% доверительный интервал 0,51-37,1), $p = 0,17$. Относительный риск возникновения аритмии был равен 0,54 (95% доверительный интервал 0,05-5,74), $p = 0,614$.

Согласно результатам расчётов критерий достоверности $p < 0,05$ был получен при расчёте риска развития алопеции (относительный риск - 2,2 [95% доверительный интервал 1,01-4,73], $p = 0,048$), тахикардии (относительный риск -

2,36 [95% доверительный интервал 1,01-5,5], $p=0,046$), повышения уровня тропонина I выше референсных значений (относительный риск - 5,76 [95% доверительный интервал 1,36-24,4], $p=0,018$) [11, 12]. В остальных случаях результаты расчёта относительного риска оказались недостоверными, так как критерий p был выше 0,05.

Проведён ROC-анализ с целью расчёта AUC и построения ROC-кривой для определения взаимосвязи концентрации доксорубина и возникновения нежелательного явления. Также проводился расчёт индекса Юдена. Результаты представлены в таблице 23 [4].

Таблица 23 – ROC-анализ определения взаимосвязи концентрации доксорубина и возникновения нежелательного явления [12]

Нежелательная реакция	AUC (95% ДИ)	Критический уровень доксорубина (ДИ 95%)	Индекс Юдена J	Чувствительность	Специфичность	Критерий z
Анемия	0,629(0,504-0,742)	>172,46 (>141,77 - >242,18)	0,3772	50,0	87,7	1,12; $p=0,261$
Алоpecia	0,793(0,576-0,833)	>116,89 (>111,83 - >116,89)	0,7424	100	74,2	5,44; $p<0,0001$
Диарея	0,626(0,501-0,740)	>141,35 (>141,26 - >149,15)	0,6061	100	60,6	2,048; $p=0,27$
Лейкопения	0,637(0,513-0,750)	>128,21(>102,53 - >136,41)	0,4085	72,2	68,63	1,9; $p=0,051$
Лимфопения	0,580(0,455-0,698)	>136,49 (>46,85 - >159,12)	0,3125	66,7	64,6	1,053; $p=0,29$

Продолжение Таблицы 23

Нейтропения	0,578(0,453-0,696)	>50,13 (>41,14 - >159,12)	0,2833	33,3	95	0,67; p=0,5
Тахикардия	0,602(0,477-0,718)	>112,76 (>109,39 - >123,84)	0,3137	100	31,4	1,47; p=0,14
Тошнота	0,626(0,501-0,740)	>141,35 (>141,26 - >149,15)	0,6061	100	60,6	2,05; p=0,041
Тропонин I более 12 нг/л	0,757(0,639-0,852)	>142,56 (>111,83 - >157,88)	0,5351	83,3	70,2	3,7; p=0,002
Снижение фракции выброса левого желудочка	0,537(0,413-0,658)	>132,19 (>114,06 - >149,15)	0,3571	83,3	52,4	0,52; p=0,607
Повышение АЛТ	0,621(0,496-0,735)	>136,49 (>129,76 - >143,75)	0,5758	100	57,6	1,94; p=0,052
Аритмия	0,576(0,451-0,694)	>143,75(>129,76 до >143,75)	0,3939	100	39,4	0,63; p=0,529

Достоверными результатами (при $p < 0,05$) определения AUC являлись в отношении возникновения алопеции ($p < 0,0001$), тошноты ($p=0,041$) и повышения уровня тропонина I ($p=0,002$). В отношении других нежелательных явлений значение критерия p было более 0,05 [12].

На рисунках 8, 9 и 10 представлены результаты расчёта AUC в отношении возникших нежелательных явлений при достоверных результатах ($p < 0,05$). В отношении тошноты AUC = 0,626, при этом индекс Юдена был равен 0,6061. Значение AUC выше 0,5, что означает, что достоверность модели лучше случайного гадания [2, 12].

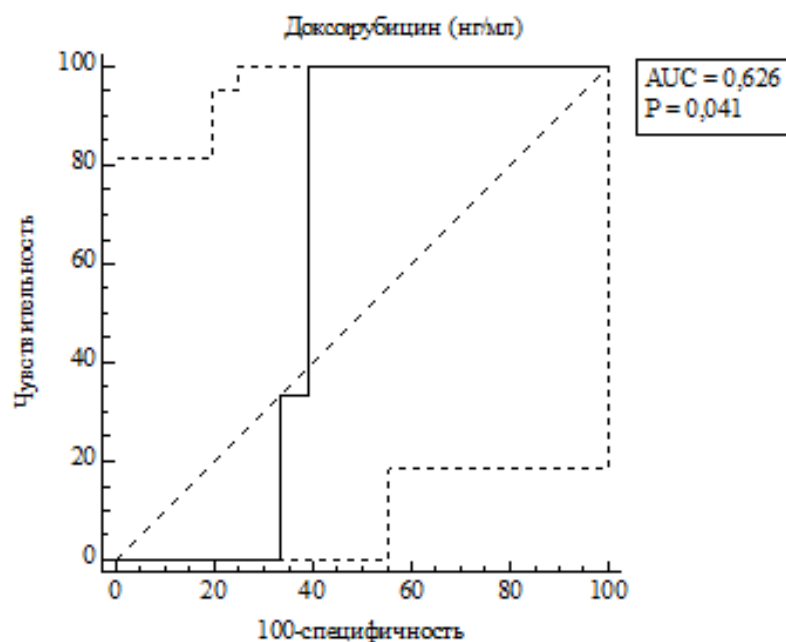


Рисунок 8 – Расчёт AUC в отношении возникновения тошноты у пациенток вследствие приёма доксорубина [2]

В отношении повышения уровня тропонина I $AUC = 0,757$, при этом индекс Юдена был равен 0,5351. Значение AUC выше 0,5 и приближается к 1, что означает, что достоверность модели лучше случайного гадания [2].

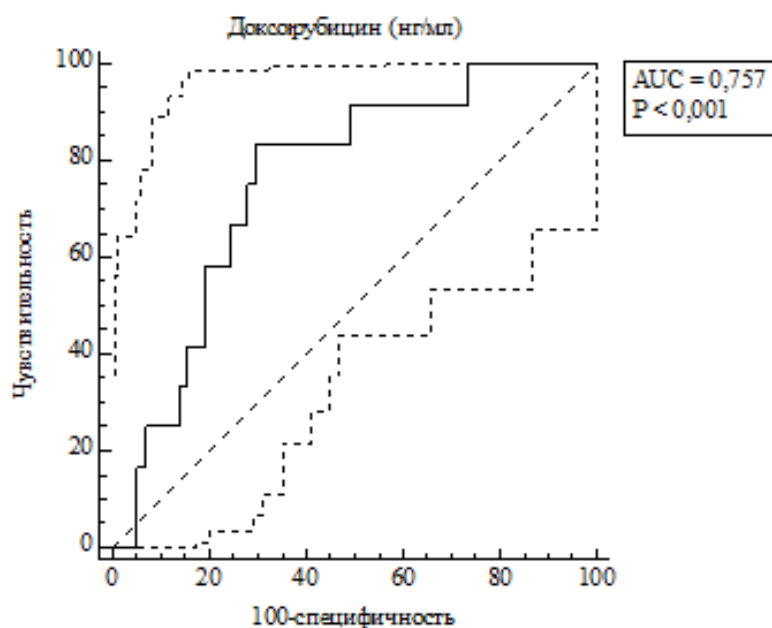


Рисунок 9 – Расчёт AUC в отношении возникновения повышение уровня тропонина I у пациенток вследствие приёма доксорубина [2]

В отношении возникновения у пациенток алопеции $AUC = 0,793$, при этом индекс Юдена был равен $0,7424$. Данное значение AUC было наиболее высоким среди всех остальных нежелательных явлений. Его значение указывает, что достоверность модели лучше случайного гадания [2].

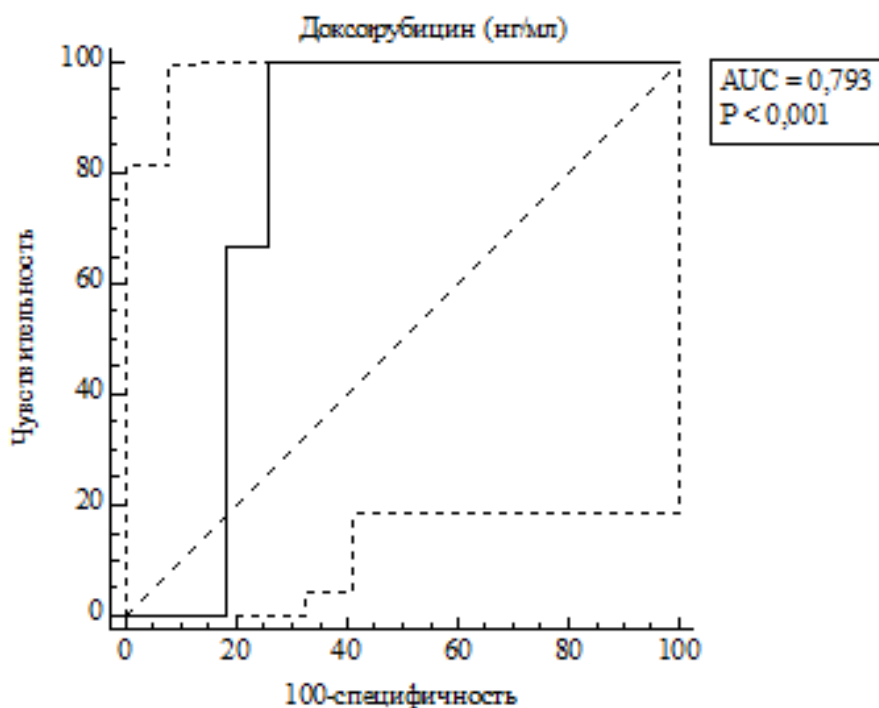


Рисунок 10 – Расчёт AUC в отношении возникновения алопеции у пациенток вследствие приёма доксорубицина [2]

Полученные значения AUC в отношении других нежелательных явлений имели низкий уровень достоверности согласно полученным результатам: значение p в отношении анемии было равно $0,261$; в отношении диареи $p=0,27$; в отношении лейкопении $p=0,051$; в отношении лимфопении $p=0,29$; в отношении нейтропении $p=0,5$; в отношении тахикардии $p=0,14$; в отношении снижения фракции выброса левого желудочка $p=0,607$; в отношении повышения АЛТ $p=0,052$; в отношении возникновения аритмии $p=0,529$. При этом значение AUC в отношении возникновения анемии было равно $0,629$ (95% доверительный интервал $0,504-0,742$); диареи – $0,626$ (95% доверительный интервал $0,501-0,740$); лейкопении – $0,637$ (95% доверительный интервал $0,513-0,750$); лимфопении –

0,580 (95% доверительный интервал 0,455-0,698); нейтропении – 0,578 (95% доверительный интервал 0,453-0,696); тахикардии – 0,602 (95% доверительный интервал 0,477-0,718); снижения фракции выброса левого желудочка – 0,537 (95% доверительный интервал 0,413-0,658); повышения АЛТ – 0,621 (95% доверительный интервал 0,496-0,735); возникновения аритмии – 0,576 (95% доверительный интервал 0,451-0,694). Практически все эти значения приближены к 0,5; это значит, что достоверности данных моделей не были бы лучше случайного гадания даже при уровне значимости $p < 0,05$ [2].

Таким образом, наши результаты указывают на статистически значимую связь между концентрацией доксорубина и возникновением таких нежелательных реакций как повышение уровня тропонина I и возникновение алопеции. При расчёте относительного риска возникновения нежелательных явлений в зависимости от достижения медианной концентрации доксорубина (136,49 нг/мл) не было показано статистически значимой связи в отношении возникновения гастроинтестинальной токсичности в виде появления тошноты ($p = 0,05$), однако при проведении ROC-анализа и построении AUC была отмечена корреляция между более высоким риском возникновения данного нежелательного явления и более высокой концентрацией доксорубина [12].

3.10. Риск развития острой или ранней хронической кардиотоксичности доксорубина и уровень тропонина I

Была проанализирована корреляция между концентрацией тропонина I и возникновением явлений острой и ранней хронической кардиотоксичности. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Корреляция между концентрацией тропонина I и возникновением кардиотоксичности доксорубицина [11]

Нежелательное явление	Всего пациенток с нежелательным явлением, N	Количество пациенток с уровнем тропонина I > 12 нг/мл, N	Доля в группе, %	Количество пациенток с уровнем тропонина I < 12 нг/мл, N	Доля в группе, %
Синусовая тахикардия	19	7	36,8 %	12	63,2 %
Достоверность разницы встречаемости между больными с повышенным и нормальным уровнем тропонина по критерию Фишера $p=0,059$ OR = 3,15 (95% ДИ 1,1-9,1; $p=0,03$)					
Другие виды аритмии (частая желудочковая экстрасистолия)	2	2	100 %	0	0 %
Достоверность разницы встречаемости между больными с повышенным и нормальным уровнем тропонина по критерию Фишера $p=0,02$ OR = 7,4 (95% ДИ 4,05-13,7; $p < 0,0001$)					
Снижение фракции выброса левого желудочка	5	0	0 %	5	100 %
Достоверность разницы встречаемости между больными с повышенным и нормальным уровнем тропонина по критерию Фишера $p=0,585$ OR = 0,47 (95% ДИ 0,03-7,04; $p=0,585$)					

Всего у 19 пациенток наблюдалась синусовая тахикардия как явление острой кардиотоксичности доксорубицина. Среди них у 7 (36,8 %) наблюдалось повышение уровня тропонина I более 12 нг/мл, а у 12 (63,2 %) уровень тропонина I оставался в пределах нормальных значений, проведён расчёт относительного риска: OR=3,15 (95% ДИ 1,1-9,1; $p = 0,03$), критерий Фишера = 0,059 [12]. У двух пациенток с помощью холтеровского мониторирования была зафиксирована частая желудочковая экстрасистолия, и у обеих пациенток наблюдалось повышение уровня тропонина I более 12 нг/мл (100 %), при этом относительный риск был равен 7,4 при 95% доверительном интервале 4,05-13,7; $p < 0,0001$,

критерий Фишера = 0,02. Снижение фракции выброса левого желудочка как проявление ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина наблюдалась у пяти пациенток, включённых в исследование, ни у одной из них не наблюдалось повышения уровня тропонина I более 12 нг/мл (0 %), ОР = 0,47 (95% ДИ 0,03-7,04; $p = 0,585$), критерий Фишера = 0,585 [2]. Таким образом, у пациенток с развившейся синусовой тахикардией и ЧЖЭС достоверно чаще наблюдалось повышение уровня тропонина I. Статистически значимой разницы между пациентками с обнаруженным снижением фракции выброса левого желудочка и пациентками с нормальной фракцией выброса левого желудочка в отношении повышения уровня тропонина I не наблюдалось.

3.11. Влияние сопутствующих заболеваний пациенток на проявления кардиотоксичности доксорубицина

В таблице 25 представлены данные, у какого количества пациенток с развившейся кардиотоксичностью доксорубицина изначально имелись заболевания сердечно-сосудистой системы.

Таблица 25 – Частота встречаемости кардиотоксичности доксорубицина среди пациенток с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или их отсутствием

Нежелательное явление	Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N)	Отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N)	ОР, 95% ДИ
Синусовая тахикардия (всего N = 19)	11	8	ОР = 1,89 (95% ДИ 0,87-4,11; $p=0,1$) Критерий Фишера $p=0,111$
Синусовая тахикардия не обнаружена (всего N = 50)	18	32	

Продолжение Таблицы 25

Частая желудочковая экстрасистолия (всего N = 2)	0	2	OR = 0,27 (95% ДИ 0,01-5,48; p = 0,397) Критерий Фишера p = 0,505
ЧЖЭС отсутствует (всего N = 67)	29	38	
Снижение фракции выброса левого желудочка (всего N = 5)	3	2	OR = 2,1 (95% ДИ 0,368-11,6; p=0,409) Критерий Фишера p = 0,643
Сохранённая фракция выброса левого желудочка (всего N = 64)	26	38	

Среди пациенток, у которых обнаружена синусовая тахикардия, у 11 сердечно-сосудистые заболевания были диагностированы до начала нашего исследования, а у 8 сердечно-сосудистой патологии не было. У 18 пациенток с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 32 пациенток без сердечно-сосудистых заболеваний не было обнаружено синусовой тахикардии в ходе холтеровского мониторирования. Относительный риск развития синусовой тахикардии равен 1,89 (95% ДИ 0,87-4,11) при $p = 0,1$, критерий Фишера $p = 0,111$ [1].

У двух пациенток, у которых с помощью холтеровского мониторирования была обнаружена частая желудочковая экстрасистолия, сердечно-сосудистая патология отсутствовала. У 29 пациенток с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 38 пациенток без сердечно-сосудистых заболеваний не было обнаружено частой желудочковой экстрасистолии в ходе холтеровского мониторирования (более 500 комплексов в сутки). Относительный риск развития синусовой тахикардии равен 0,27 (95% ДИ 0,01-5,48; $p = 0,397$), критерий Фишера $p = 0,505$.

Среди пациенток, у которых обнаружено снижение фракции выброса левого желудочка спустя три месяца после проведения последнего курса химиотерапии, у 3 до начала нашего исследования были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, а у 2 сердечно-сосудистой патологии не было выявлено. У 26 пациенток с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 38 пациенток без сердечно-сосудистых заболеваний не было обнаружено снижения фракции выброса левого желудочка [1]. Относительный риск снижения фракции выброса левого желудочка равен 2,1 (95% ДИ 0,368-11,6) при $p = 0,409$, критерий Фишера = 0,643.

Таким образом, статистически значимой взаимосвязи между наличием сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным риском развития кардиотоксичности доксорубицина не было выявлено.

Проанализировано влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний на повышение уровня тропонина у пациенток с развившейся кардиотоксичностью доксорубицина (таблица 26).

Таблица 26 – Влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний на повышение уровня тропонина I у пациенток с развившейся кардиотоксичностью доксорубицина

Нежелательное явление	Повышение тропонина I	Нормальный уровень тропонина
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	4	7
Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний	4	9
OR = 1,182; 95% ДИ 0,382-3,657; $p > 0,05$		

У 4 пациенток, у которых имелись сердечно-сосудистые заболевания, наблюдалось повышение уровня тропонина I. Повышение уровня тропонина I наблюдалось у 4 пациенток без сердечно-сосудистой патологии. У 7 пациенток, у

которых имелись сердечно-сосудистые заболевания, отсутствовало повышение уровня тропонина I. Повышение уровня тропонина I отсутствовало у 9 пациенток без сердечно-сосудистой патологии [2]. При этом относительный риск = 1,182 при 95% доверительном интервале 0,382-3,657, $p > 0,05$. Таким образом, статистически значимого влияния изначально имеющейся сердечно-сосудистой патологии на повышение уровня тропонина I не выявлено.

Железодефицитная анемия может являться фактором возникновения синусовой тахикардии, ввиду чего была проанализирована корреляция между наличием у пациенток железодефицитной анемии и наступлением синусовой тахикардии (таблица 27).

Таблица 27 – Частота встречаемости синусовой тахикардии среди пациенток с железодефицитной анемией и без неё

Сопутствующее заболевание	Синусовая тахикардия	Отсутствие синусовой тахикардии
ЖДА (всего N = 22)	9	13
ЖДА отсутствует	10	37
OR = 1,923; 95% ДИ 0,913-4,049; $p > 0,05$		

Синусовая тахикардия была обнаружена у 9 пациенток с ЖДА и у 10 пациенток, не имевших ЖДА. По данным холтеровского мониторирования синусовая тахикардия отсутствовала среди 13 пациенток, у которых диагностирована ЖДА, и у 37 пациенток без ЖДА. При этом относительный риск = 1,923 при 95% доверительном интервале 0,913-4,049, $p > 0,05$. Таким образом, статистически значимые данные о влиянии у пациенток ЖДА на возникновение синусовой тахикардии не были получены.

3.12. Взаимосвязь генотипов пациенток с минимальной равновесной концентрацией доксорубицина в плазме крови

Мы сопоставили носительство определённых генотипов и значения концентрации доксорубицина в плазме крови пациенток (таблица 28).

Таблица 28 – Значения минимальной равновесной концентрации доксорубицина в зависимости от генотипа [4]

Полиморфизм	Генотип	Количество пациенток	Среднее значение	95%	Мин	Макс	25%	75%	
CYP2D6*4	GG	46	131,6	120,4-152,8	29,8	301,8	107,7	172,3	
	GA	23	134,8	126,8-144,6	110,9	270,2	118,6	148,1	
CYP3A5*3	GG	55	136,5	128,2-147,5	29,8	301,8	116,1	164,5	
	GA	13	129,8	115,0-156,9	99,1	190,0	114,9	157,0	
	AA	1	116,9	-	-	-	-	-	
ABCB1	1236	CC	23	135,0	48,15-168,4	29,8	301,8	46,9	172,5
		CT	27	126,4	115,4-133,3	53,4	190,0	113,2	140,1
		TT	19	146,9	131,7-167,1	99,1	270,2	126,8	197,2
	3435	CC	13	128,7	114,8-144,2	29,8	301,8	81,5	155,7
		CT	34	131,7	117,3-144,2	53,4	270,2	112,4	148,2
		TT	22	156,0	132,2-213,5	112,8	242,2	136,7	197,2
	2677	GG	25	96,3	48,2-142,3	29,8	301,8	46,9	142,6
		GT	22	130,2	117,7-137,7	110,9	190,0	116,2	144,2
		TT	22	146,9	131,7-167,1	99,12	270,2	126,8	197,2
CYP2C19*2	1*/1*	49	138,9	128,9-148,0	110,9	301,8	122,5	158,0	
	1*/2*	17	83,8	48,2-132,4	29,8	242,2	46,9	133,1	
	2*/2*	3	172,5	-	162,2	177	-	-	

Среди 46 пациенток с генотипом CYP2D6*4 GG среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 131,6 нг/мл при 95% интервале 120,4-152,8. Минимальное значение было равно 29,8 нг/мл, максимальное – 301,8 нг/мл. У 23 пациенток, у которых выявлен генотип CYP2D6*4 GA среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 134,8 нг/мл при 95% интервале 126,8-144,6; минимальное значение было равно 110,9 нг/мл, максимальное – 270,2 нг/мл [12].

У 55 пациенток выявлен генотип CYP3A5*3 GG, среди них среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 136,5 нг/мл при 95% интервале 128,2-147,5, при этом минимальное значение было равно 29,8 нг/мл, а максимальное – 301,8 нг/мл. У 13 пациенток, у которых был обнаружен генотип CYP3A5*3 GA среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 129,8 нг/мл при 95% интервале 115,0-156,9; минимальное значение было равно 99,1 нг/мл, максимальное – 190,0 нг/мл. У единственной пациентки с генотипом CYP3A5*3 AA концентрация доксорубицина была равна 116,9 нг/мл [12].

Среди 23 пациенток, у которых выявлен генотип CC полиморфизма 1236 гена ABCB1, среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 135,0 нг/мл при 95% интервале 48,15-168,4, минимальное значение было равно 29,8 нг/мл, а максимальное – 301,8 нг/мл. У 27 пациенток с генотипом СТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 126,4 нг/мл при 95% интервале 115,4-133,3, минимальное значение было равно 53,4 нг/мл, а максимальное – 190,0 нг/мл. У 19 пациенток с генотипом ТТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 146,9 нг/мл при 95% интервале 131,7-167,1, минимальное значение было равно 99,1 нг/мл, а максимальное – 270,2 нг/мл [12].

Среди 13 пациенток, у которых был обнаружен генотип CC полиморфизма 3435 гена ABCB1, среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 128,7 нг/мл при 95% интервале 114,8-144,2, минимальное значение было равно 29,8 нг/мл, а максимальное – 301,8 нг/мл. У 34 пациенток с генотипом СТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 131,7 нг/мл при 95% интервале 117,3-144,2, минимальное значение было равно 53,4 нг/мл, а максимальное – 270,2 нг/мл. У 22 пациенток с генотипом ТТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 156,0 нг/мл при 95%

интервале 132,2-213,5, минимальное значение было равно 112,8 нг/мл, а максимальное – 242,2 нг/мл [12].

Среди 25 пациенток, у которых был обнаружен генотип GG полиморфизма 2677 гена ABCB1, среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 96,3 нг/мл при 95% интервале 48,2-142,3, минимальное значение было равно 29,8 нг/мл, а максимальное – 301,8 нг/мл. У 22 пациенток с генотипом СТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 130,2 нг/мл при 95% интервале 117,7-137,7, минимальное значение было равно 110,9 нг/мл, а максимальное – 190,0 нг/мл. У 22 пациенток с генотипом ТТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 146,9 нг/мл при 95% интервале 131,7-167,1, минимальное значение было равно 99,12 нг/мл, а максимальное – 270,2 нг/мл [12].

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают более высокую концентрацию доксорубицина у носительниц генотипов 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ по сравнению с носительницами генотипов 1236СС и 1236СТ, 3435СС и 3435СТ, 2677GG и 2677GT. Также отмечается сравнительно более высокая концентрация доксорубицина у носительниц генотипа CYP2C19*2 2*/2* по сравнению с носительницами CYP2C19*2 1*/1* или CYP2C19*2 1*/2*, однако обращает на себя внимание значительная разница между количествами пациенток (N = 3, 48 и 18 соответственно для вышеперечисленных генотипов), что не позволяет корректно сравнить результаты между данными группами пациенток [4].

Для определения статистической значимости различий значений минимальной равновесной концентрации доксорубицина использовался расчёт U-критерия Манна-Уитни. При проведении расчёта U-критерия Манна-Уитни для определения статистической значимости различий значений равновесной концентраций доксорубицина сравнивались следующие группы: CYP2D6*4 GG и GA; CYP3A5*3 GG и GA; CYP2C19 1*/1* и 1*/2*; CYP2C19 1*/2* и 2*/2*; 1236 СС+СТ и ТТ; 3435 СС+СТ и ТТ; 2677 GG+GT и ТТ [4, 11]. Сравнение группы

СYP2C19 1*/1* и СYP2C19 2*/2* не проводилось ввиду значительной количественной разницы между выборками (49 пациенток с генотипом СYP2C19 1*/1* и 3 пациентки с генотипом СYP2C19 2*/2*). Результаты представлены в таблице 29. Результаты расчёта U-критерия Манна-Уитни для определения статистической значимости различий значений равновесной концентраций доксорубина в зависимости от генотипа пациенток представлены в таблице.

Таблица 29 – Результаты расчёта U-критерия Манна-Уитни для определения статистической значимости различий значений равновесной концентраций доксорубина в зависимости от генотипа пациенток

Группа	U эмп	U кр (p <0,01)	U кр (p <0,05)
СYP2D6*4 GG и GA	330	203	246
СYP3A5*3 GG и GA	493	345	399
СYP2C19 1*/1* и 1*/2*	206	257	303
СYP2C19 1*/2* и 2*/2*	10	4	9
1236 CC+CT и TT	189	242	285
3435 CC+CT и TT	193	223	264
2677 GG+GT и TT	201	208	247

В группе СYP2D6*4 GG и GA значение U эмп было равно 330, при этом U кр (p <0,01) составило 203, U кр (p <0,01) – 246. В группе СYP3A5*3 GG и GA значение U эмп было равно 493, при этом U кр (p <0,01) составило 345, U кр (p <0,01) – 399. В группе СYP2C19 1*/1* и 1*/2* значение U эмп было равно 206, при этом U кр (p <0,01) составило 257, U кр (p <0,01) – 303. В группе СYP2C19 1*/2* и 2*/2* значение U эмп было равно 10, при этом U кр (p <0,01) составило 4, U кр (p <0,01) – 9. В группе 1236 CC+CT и TT значение U эмп было равно 189, при этом U кр (p <0,01) составило 242, U кр (p <0,01) – 285. В группе 3435 CC+CT и TT значение U эмп было равно 193, при этом U кр (p <0,01) составило

223, $U_{кр}$ ($p < 0,01$) – 264. В группе 2677 GG+GT и TT значение $U_{эмп}$ было равно 201, при этом $U_{кр}$ ($p < 0,01$) составило 208, $U_{кр}$ ($p < 0,01$) – 247.

Таким образом, в группах CYP2D6*4 GG и GA, CYP3A5*3 GG и GA, CYP2C19 1*/2* и 2*/2* полученное эмпирическое значение $U_{эмп}$ находилось в зоне незначимости. Полученное эмпирическое значение $U_{эмп}$ находилось в зоне значимости в группах CYP2C19 1*/1* и 1*/2*, 1236 CC+CT и TT, 3435 CC+CT и TT, 2677 GG+GT и TT [4].

Мы проанализировали зависимость носительства наиболее часто встречающихся комбинаций генотипов и значений минимальной равновесной концентрации доксорубицина в плазме крови (таблица 30).

Таблица 30 – Значения минимальной равновесной концентрации доксорубина в зависимости от комбинации полиморфизмов и генотипов у обследованных пациенток

Полиморфизм	N	Мин	Макс	Среднее	Медиана	95% ДИ	Стандартное отклонение	25-75 P	Нормальное распределение
CYP2D6*4 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 CC; 3435 CT; 2677 GG; CYP2C19*2 1*/1*	6	119,740	147,550	137,265	138,835	122,198 - 147,294	10,3309	132,400 - 146,230	0,5259
CYP2D6*4 GG; CYP3A5*3 GA; 1236 CT; 3435 CT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	6	121,220	190,010	153,850	152,715	122,218 - 188,082	30,6790	126,360 - 180,080	0,1410
CYP2D6*4 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/2*	4	41,140	50,130	44,505	43,375	-	4,1589	41,365 - 47,645	0,3555
CYP2D6*4 GA; CYP3A5*3 GG; 1236 CT; 3435 TT; 2677 GT; CYP2C19*2 1*/1*	5	112,870	136,490	122,826	120,220	-	9,8318	114,798 - 130,955	0,6201
CYP2D6*4 GG; CYP3A5*3 GG; 1236 TT; 3435 TT; 2677 TT; CYP2C19*2 1*/1*	4	124,210	299,710	210,980	210,000	-	97,9510	126,210 - 295,750	0,0469

Значения концентрации доксорубицина в плазме крови пациенток не подчинялись законам нормального распределения [12].

У 6 пациенток с комбинацией полиморфизмов CYP2D6*4 GG, CYP3A5*3 GG, 1236 CC, 3435 CT, 2677 GG и CYP2C19*2 1*/1* среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 137,265 нг/мл, минимальное значение – 119,74 нг/мл, максимальное значение – 147,550 нг/мл, медиана – 138,835, 95% доверительный интервал 122,198 - 147,294. У 6 пациенток с комбинацией полиморфизмов CYP2D6*4 GG, CYP3A5*3 GA, 1236 CT, 3435 CT, 2677 GT и CYP2C19*2 1*/1* среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 153,85 нг/мл, минимальное значение – 121,22 нг/мл, максимальное значение – 190,01 нг/мл, медиана – 152,715 95% доверительный интервал 122,218 - 188,082. У 5 пациенток с комбинацией полиморфизмов CYP2D6*4 GA, CYP3A5*3 GG, 1236 CT, 3435 TT, 2677 GT и CYP2C19*2 1*/1* среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 122,826 нг/мл, минимальное значение – 112,87 нг/мл, максимальное значение – 136,49 нг/мл, медиана – 120,22. У 4 пациенток с комбинацией полиморфизмов CYP2D6*4 GG, CYP3A5*3 GG, 1236 TT, 3435 TT, 2677 TT и CYP2C19*2 1*/2* среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 44,505 нг/мл, минимальное значение – 41,140 нг/мл, максимальное значение – 50,130 нг/мл, медиана – 43,375. У 4 пациенток с комбинацией полиморфизмов CYP2D6*4 GG, CYP3A5*3 GG, 1236 TT, 3435 TT, 2677 TT и CYP2C19*2 1*/1* среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 210,980 нг/мл, минимальное значение – 124,210 нг/мл, максимальное значение – 299,710 нг/мл, медиана – 210,000 [12].

Обращает на себя внимание разница между средней концентрацией доксорубицина между носительницами комбинации генотипов CYP2D6*4 GG + CYP3A5*3 GG + 1236 TT + 3435 TT + 2677 TT + CYP2C19*2 1*/2* и CYP2D6*4 GG + CYP3A5*3 GG + 1236 TT + 3435 TT + 2677 TT + CYP2C19*2 1*/1* (44,505 нг/мл и 210,98 нг/мл соответственно).

Мы проанализировали зависимость носительства комбинаций генотипов полиморфизмов гена ABCB1 и значений концентрации доксорубина в плазме крови, результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Значения концентрации доксорубина в зависимости от комбинации полиморфизмов гена ABCB1

Полиморфизм	N	Мин	Макс	Среднее	Медиана	95% ДИ	Стандартное отклонение	25-75 P	Нормальное распределение
1236 CC; 3435 CC; 2677 GG;	12	41,140	301,840	149,763	142,165	97,431 - 174,145	86,9162	87,170 - 174,790	0,0350
1236 CT; 3435 CT; 2677 GT;	15	110,930	190,010	137,019	131,330	115,085 - 154,412	26,4128	115,027 - 154,678	0,0217
1236 TT; 3435 TT; 2677 TT;	16	112,760	242,180	167,530	156,045	132,177 - 213,456	43,2466	136,755 - 197,180	0,1239
1236 CC; 3435 CT; 2677 GG;	11	99,120	270,220	149,135	136,410	108,157 - 163,377	54,5666	111,977 - 147,220	0,0062
1236 CT; 3435 TT; 2677 GT;	7	112,870	136,490	123,316	120,220	114,14 - 134,361	9,2006	115,803 - 131,420	0,4073

У 16 пациенток с гомозиготными генотипами 1236 ТТ, 3435 ТТ и 2677 ТТ среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 167,53 нг/мл, минимальное значение – 112,76 нг/мл, максимальное значение – 242,18 нг/мл, медиана – 156,045, 95% интервал 132,177 - 213,456. У 15 пациенток с гетерозиготными генотипами полиморфизмов гена ABCB1 (1236 СТ, 3435 СТ и 2677 GT) среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 137,019 нг/мл, минимальное значение – 110,93 нг/мл, максимальное значение – 190,01 нг/мл, медиана – 131,330, 95% интервал 115,085 - 154,412 [12]. У 12 пациенток с гомозиготными генотипами 1236 СС, 3435 СС и 2677 GG среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 149,763 нг/мл, минимальное значение – 41,14 нг/мл, максимальное значение – 301,84 нг/мл, медиана – 142,165, 95% интервал 97,431 - 174,145. У 11 пациенток с генотипами 1236 СС, 3435 СТ и 2677 GG среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 149,135 нг/мл, минимальное значение – 99,12 нг/мл, максимальное значение – 270,22 нг/мл, медиана – 136,41, 95% интервал 108,157 -163,377. У 7 пациенток с генотипами 1236 СТ, 3435 ТТ и 2677 GT среднее значение минимальной равновесной концентрации доксорубицина было равно 123,316 нг/мл, минимальное значение – 112,87 нг/мл, максимальное значение – 136,49 нг/мл, медиана – 120,220, 95% интервал 114,14 - 134,361.

Таким образом, более высокая концентрация доксорубицина чем в среднем по группе отмечается у пациенток с комбинацией генотипов 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ, то есть у пациенток с одновременным носительством гомозиготных рецессивных аллелей генов, кодирующих р-гликопротеин.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фармакогенетика в настоящее время является активно развивающимся направлением клинической фармакологии. Она открывает возможности персонализации применения лекарственных препаратов, повышая эффективность и безопасность. Нежелательные лекарственные реакции на противоопухолевые препараты являются достаточно частым явлением, тяжело переносятся пациентами, в ряде случаев требуют медикаментозной терапии для устранения симптомов. Изучение влияния генетических особенностей пациентов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, применяемых в онкологии, может помочь оптимизировать дозирование для каждого пациента с целью достижения максимальной эффективности, регресса опухоли и минимизирования частоты возникновения и тяжести течения нежелательных лекарственных реакций.

Мы исследовали ассоциацию полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме доксорубина, концентрацию доксорубина и вероятность наступления нежелательных лекарственных реакций. Нами проведена оценка концентрации доксорубина в плазме крови, так как более высокие концентрации лекарственных препаратов в крови сопряжены с большей вероятностью наступления нежелательных лекарственных реакций. Проводился анализ распространенности тех или иных полиморфизмов, которые влияют на активность белков, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств [4, 167].

Так как некоторые пациентки получали терапию по поводу сопутствующих заболеваний, проводилась оценка возможного межлекарственного взаимодействия. Анализ вероятности лекарственного взаимодействия проводилась с помощью базы данных drugs.com. На момент выполнения работы в базе данных имелась информация о 103 возможных значительных взаимодействиях доксорубина и других лекарственных препаратов (например, амиодарон, трастузумаб, гидроксихлорохин и др.). Ни одна пациентка не

получала препараты из вышеупомянутого списка. 433 препарата обладают умеренным риском взаимодействия с доксорубицином, среди них дексаметазон, который получали все пациентки (N = 69; 100%) в качестве премедикации перед проведением химиотерапии. По имеющимся данным дексаметазон способен приводить к снижению концентрации доксорубицина в плазме крови и снижать эффективность лечения злокачественных новообразований. Умеренным риском взаимодействия обладает ондасетрон, который использовался в качестве премедикации у 59 пациенток (N = 59; 85,5 %) для профилактики рвоты. Имеются данные о возможном повышении риска удлинения интервала QT и развития нарушений ритма. В исходе у 19 пациенток наблюдалась синусовая тахикардия, зафиксированная с помощью холтеровского мониторирования (N = 19; 27,5%), другие виды аритмий (частая желудочковая экстрасистолия) наблюдались у двух пациенток (N = 2; 2,9%). В ходе статистического анализа было показано, что связь возникновения аритмий и применения доксорубицина маловероятна. Данные нежелательные явления могут быть следствием непосредственно применения ондасетрона, в отношении которого имеются данные о вероятности развития нарушения ритма сердца. 6 пациенток получали филграстим (N = 6; 8,7%), который также обладает свойством умеренного взаимодействия с доксорубицином и приводит к изменению фармакодинамического эффекта доксорубицина при несоблюдении допустимого временного интервала между введениями препаратов. Однако в нашем исследовании доксорубин и филграстим вводились пациенткам с шагом в более чем 24 часа, поэтому риск данного лекарственного взаимодействия низкий. Имеются данные о незначительном риске межлекарственного взаимодействия с циклофосфамидом, который является вторым компонентом проведённого всем пациенткам, участвовавшим в исследовании, режима химиотерапии AC (N = 69; 100%). При взаимодействии доксорубицина и циклофосфамида повышается риск развития геморрагического цистита, ассоциированный с применением циклофосфамида. В период наблюдения у пациенток, включенных в исследование, не выявлены жалобы на нарушение мочеиспускания или изменения цвета мочи. Таким

образом, значимое влияние межлекарственного взаимодействия на фармакокинетику доксорубицина и, в свою очередь, на частоту возникновения и тяжесть течения нежелательных лекарственных реакций в проводимом нами исследовании маловероятно.

В нашем исследовании средний возраст пациенток составил $48,67 \pm 13,65$ лет, что отличается от среднего возраста заболевших раком молочной железы в Российской Федерации. Однако необходимо отметить, что в последние десятилетия рак молочной железы всё чаще выявляется среди женщин молодого и среднего возраста. Согласно данным анализа заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2021 году, проведённого экспертами МНИОИ им. П.А. Герцена, в возрастной группе 30-59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (17,6%) [7]. Особенности возрастного распределения в выборке пациенток в нашем исследовании обусловлены наличием ряда критериев невключения, среди которых определенные патологии и лабораторные изменения, часто встречающиеся среди пациенток возраста 60 лет и старше, что вероятно и привело к формированию группы более молодого возраста.

Среди факторов риска развития кардиотоксичности доксорубицина выделяют наличие ранее диагностированных сердечно-сосудистых патологий, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка ($< 50\%$), гипертоническая болезнь с гипертрофией левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, саркоидоз сердца с вовлечением миокарда, аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия) [1, 79]. Однако в нашем исследовании не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием и увеличением вероятности возникновения острой или ранней хронической кардиотоксичности. Вероятно, это обусловлено небольшим количеством пациенток, включённых в наше исследование, а также небольшой долей пациенток, у которых на момент

включения в исследование уже имелась сердечно-сосудистая патология. Нельзя исключить влияние приёма пациентками медикаментозной терапии (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики) на сердечную проводимость, снижение частоты сердечных сокращений, а также на предотвращение ремоделирования сердца.

В ходе исследования обнаружено, что повышение уровня тропонина I чаще наблюдалось у пациенток с развившейся синусовой тахикардией и ЧЖЭС. Наши данные подтверждают проведённые ранее работы. В обзоре Sorodoc и соавт. приведены исследования, показавшие взаимосвязь повышения уровня тропонина I и более высокую вероятность развития кардиотоксичности вследствие терапии препаратами антрациклинового ряда [219]. Данные показывают, что уровень тропонина может помочь оценить исходный риск развития кардиотоксичности доксорубицина и определить необходимость инициации кардиопротективной терапии.

В нашем исследовании выявлена статистически значимая корреляция между уровнем доксорубицина в плазме крови и риском возникновения таких нежелательных лекарственных реакций как алопеция, тошнота и повышение уровня тропонина I. Выявлена взаимосвязь между носительством генотипов ТТ полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена ABCB1 и более высокой концентрацией доксорубицина в плазме крови [4]. Это позволяет предположить влияние носительства данных генотипов на наступление нежелательных лекарственных реакций доксорубицина.

В настоящее время имеются данные об использовании физиотерапевтических методов борьбы с алопецией, индуцированной химиотерапевтическими препаратами, основу которых составляет снижение кровоснабжения волосистой части головы, например с помощью воздействия холода или давления [69]. Таким образом уменьшается концентрация химиотерапевтических препаратов в волосяных фолликулах и, тем самым, снижается риск потери волос [106]. В нашем исследовании отмечена корреляция

между большей плазменной концентрацией доксорубицина и риском возникновения алопеции, что соответствует имеющимся литературным данным.

Kunaraiah и соавт. исследовали корреляцию концентрации доксорубицина и его метаболита, доксорубинола, в плазме крови и уровня тропонина I, в результате чего обнаружено дозозависимое увеличение уровня тропонина I [178]. В нашем исследовании также обнаружено повышение концентрации тропонина I в плазме крови при более высоких плазменных концентрациях [12].

В отношении полиморфизма CYP3A5*3 имеются данные из исследования Tsuchiya и соавт., в котором участвовали 40 пациенток, получавшие доксорубин, а также метотрексат, винблатсин и цисплатин. Было показано, что полиморфизм CYP3A5*3 *3/*3 коррелировал с меньшим количеством циклов химиотерапии ($p = 0.011$) и являлся независимым фактором риска развития тяжёлой лейкопении ($p = 0.009$) [77]. В нашем исследовании генотип CYP3A5*3 *3/*3 (или AA) был обнаружен лишь у одной пациентки, и концентрация доксорубицина не различалась значительно между носительницами генотипов CYP3A5*3 GG, GA или AA. Клиническое значение данного полиморфизма не определено в рамках нашего исследования.

Kalra и соавт. в своей работе показали, что полиморфизм CYP2C19*2 значительно влиял на исход заболевания, общую выживаемость, рецидив заболевания и образование метастазов, но, вероятно, клиническое значение имеет изменение фармакокинетики циклофосфида, в то время как на фармакокинетику и фармакодинамику доксорубицина значительного влияния не наблюдалось [36]. В нашем исследовании отмечались различия между концентрациями доксорубицина у носительниц генотипов CYP2C19*2 1*/1*, 1*/2* и 2*/2*, при этом самая высокая среднее значение концентрации доксорубицина было у носительниц CYP2C19*2 2*/2*. Однако была большая разница между количеством пациенток-носительниц генотипов CYP2C19*2 1*/1*, 1*/2* и 2*/2* (49, 17 и 3 соответственно), поэтому для определения клинического значения данного полиморфизма в отношении фармакокинетики и фармакодинамики требуется большее количество участников исследования.

Данные в отношении влияния р-гликопротеина на фармакокинетику и фармакодинамику доксорубина также противоречивые. В исследовании Ikeda и соавт., в котором принимали участие 104 пациентки, показано, что нейтропения 3-4 степени тяжести наблюдалась среди пациенток с генотипом 2677ТТ в 85,7% случаев, у гетерозиготных носителей – у 80% пациенток, а у пациенток с генотипом 2677GG – в 58,6% при значении $p = 0,021$ [192]. Результаты в отношении полиморфизма 3435С>Т были статистически не значимыми, хотя у носителей генотипа ТТ наблюдалось более частое появление нейтропении 3-4 степени ($p = 0,379$). В нашем исследовании была показана корреляция между данными генотипами и наступлением других нежелательных лекарственных реакций.

Kim и соавт. в своей работе показали корреляцию между генотипом 3435ТТ и увеличением показателей общей выживаемости у пациенток с раком молочной железы, которые получали в качестве химиотерапии доксорубин и доцетаксел [21]. Показатели общей выживаемости были меньше у пациентов с генотипами 3435СТ и 3435СС. Вероятно, влияние данных генотипов на пиковые и равновесные концентрации доксорубина, что может влиять на терапевтический эффект лекарственных препаратов.

В работе Lal и соавт. продемонстрировано, что у пациенток с раком молочной железы с генотипами СС-GG-СС полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена ABCB1 пик концентрации доксорубина в плазме крови был меньше по сравнению с теми, у кого был генотип ТТ-ТТ-ТТ ($p = 0,03$) [166]. В нашем исследовании пациентки с генотипами ТТ-ТТ-ТТ полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 также продемонстрировали более высокую концентрацию доксорубина в плазме крови [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиотерапия является наиболее широко применяемым методом лечения злокачественных опухолей, в свою очередь, противоопухолевые препараты имеют широкий ряд нежелательных реакций. Мониторинг безопасности химиотерапевтических препаратов является актуальной проблемой ввиду высокой частоты проявления их нежелательных реакций, их тяжестью и негативным влиянием на качество жизни пациентов.

В рамках нашего исследования изучена корреляция концентрации доксорубицина, полиморфизмов генов, участвующих в его метаболизме, а также риска развития нежелательных лекарственных реакций. Проведено комплексное обследование всех 69 пациенток, принявших участие в исследовании, включавшее сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, рутинные лабораторные и инструментальные методы исследования, а также дополнительные обследования: определение концентрации доксорубицина в плазме крови, уровня тропонина I, исследование полиморфизмов генов, установка холтеровского мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ. Проанализирована структура нежелательных реакций доксорубицина, в частности, проявления антрациклиновой кардиотоксичности. Выявлена медианная концентрация доксорубицина, при которой развивались любые виды нежелательных явлений. В нашем исследовании обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем доксорубицина в плазме крови и риском развития алопеции, тошноты, а также повышения уровня тропонина I. Выявлена взаимосвязь между повышением уровня тропонина I и возникновением острой антрациклиновой кардиотоксичности, проявляющейся в виде синусовой тахикардии и частой желудочковой экстрасистолии.

В рамках нашего исследования выявлена ассоциация носительства полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме доксорубицина, и повышения риска развития его нежелательных реакций. Выявлена взаимосвязь между носительством генотипов TT полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена ABCB1 и более высокой концентрацией доксорубицина в плазме крови. Это позволяет

предположить влияние носительства данных генотипов на увеличение риска наступления нежелательных реакций доксорубина. Статистически значимого влияния наличия полиморфизмов других генов на минимальную равновесную концентрацию доксорубина не выявлено.

В настоящее время данные о наличии генетических предикторов наступления нежелательных реакций доксорубина отсутствуют. Их обнаружение и внедрение в клиническую практику обеспечит повышение безопасности химиотерапии, положительно повлияет на качество жизни пациентов, проходящих химиотерапию, и улучшит их прогноз.

ВЫВОДЫ

1. Частота проявлений острой антрациклиновой кардиотоксичности в виде синусовой тахикардии и частой желудочковой экстрасистолии у пациенток без кардиоваскулярной патологии до начала химиотерапии статистически значимо не отличалась от частоты проявления кардиотоксичности у пациенток с кардиоваскулярной патологией с сохранённой фракцией выброса (ОР = 1,89 (95% ДИ 0,87-4,11), $p=0,1$ и ОР = 0,27 (95% ДИ 0,01-5,48), $p = 0,397$ соответственно). Взаимосвязь между наличием предшествующей сердечно-сосудистой патологии и увеличением вероятности наступления ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина в виде снижения фракции выброса левого желудочка не является статистически значимой (ОР = 2,1 (95% ДИ 0,368-11,6), $p=0,409$); критерий Фишера $p = 0,643$). Статистически значимого влияния изначально имеющейся сердечно-сосудистой патологии на повышение уровня тропонина I не выявлено (ОР = 1,182 (95% ДИ 0,382-3,657), $p > 0,05$).

2. Повышение уровня тропонина I является биомаркером возникновения острой кардиотоксичности доксорубицина. Выявлена статистическая значимость в отношении увеличения риска развития острой кардиотоксичности доксорубицина среди пациенток, у которых выявлено повышение уровня I более 12 нг/мл: в отношении синусовой тахикардии ОР = 3,15 (95% ДИ 1,1-9,1), $p=0,03$, в отношении ЧЖЭС ОР = 7,4 (95% ДИ 4,05-13,7), $p < 0,0001$. Не выявлено статистической значимости в отношении увеличения риска развития ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина в виде снижения фракции выброса левого желудочка среди пациенток, у которых выявлено повышение уровня I более 12 нг/мл: ОР = 0,47 (95% ДИ 0,03-7,04), $p=0,585$.

3. Медианное значение концентрации доксорубицина, при котором развивались любые виды нежелательных явлений составило 136,49 нг/мл (95% ДИ 118,8459-142,3509). Выявлена статистически значимая корреляция между более высокой концентрацией доксорубицина и увеличением риска развития

алопеции (OR = 2,2 [95% доверительный интервал 1,01-4,73], p = 0,048; AUC = 0,793 (0,576-0,833), p < 0,0001); тошноты (AUC = 0,626 (0,501-0,74), p = 0,041).

4. Повышение концентрации тропонина I коррелирует с более высокой концентрацией доксорубицина в плазме крови (OR = 5,76 [95% доверительный интервал 1,36-24,4], p = 0,018; AUC = 0,757 (0,639-0,852), p = 0,002).

5. Статистически значимо наибольшая средняя минимальная равновесная концентрация доксорубицина установлена у пациенток с гомозиготными рецессивными аллелями генов, кодирующих р-гликопротеин 1236ТТ, 3435ТТ и 267ТТ, по сравнению с пациентками-носительницами гомозиготных доминантных или гетерозиготных аллелей (1236СС или 1236СТ, 3435СС или 3435СТ, 2677GG или 2677GT). В группе 1236 СС+СТ и ТТ U эмп = 189, U кр (p < 0,01) = 242, U кр (p < 0,01) = 285. В группе 3435 СС+СТ и ТТ U эмп = 193, U кр (p < 0,01) = 223, U кр (p < 0,01) = 264. В группе 2677 GG+GT и ТТ U эмп = 201, U кр (p < 0,01) = 208, U кр (p < 0,01) = 247.

6. Статистически значимого влияния наличия полиморфизмов генов CYP2D6*4, CYP3A5*3 и CYP2C19*2 на минимальную равновесную концентрацию доксорубицина не выявлено. В группе CYP2D6*4 GG и GA U эмп = 330, U кр (p < 0,01) = 203, U кр (p < 0,01) = 246. В группе CYP3A5*3 GG и GA U эмп = 493, U кр (p < 0,01) = 345, U кр (p < 0,01) = 399. В группе CYP2C19 1*/1* и 1*/2* U эмп = 206, U кр (p < 0,01) = 257, U кр (p < 0,01) = 303. В группе CYP2C19 1*/2* и 2*/2* U эмп = 10, U кр (p < 0,01) = 4, U кр (p < 0,01) = 9.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразным является проведение генетического исследования полиморфизмов 1236, 3435 и 2677 гена ABCB1 у пациентов, которым предстоит проведение химиотерапии, в режим которой входит доксорубицин, с целью определения носительства генотипов 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ, как вероятных предикторов наступления нежелательных явлений доксорубицина;

2. Терапевтический лекарственный мониторинг – определение минимальной равновесной плазменной концентрации доксорубицина – может быть использован с целью прогнозирования вероятности нежелательных лекарственных реакций при проведении химиотерапии в режиме АС (доксорубицин + циклофосфамид) у пациенток с генотипами 1236ТТ, 3435ТТ и 2677ТТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астаповский, А. А. Клинико-прогностическая ценность проадреномедулина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Астаповский Александр Алексеевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 103 с.
2. Багдасарян, А. А. Ассоциация между уровнем тропонина I и равновесной концентрацией доксорубицина у пациенток с раком молочной железы / А. А. Багдасарян, Е. В. Ших // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума Наука и инновации – современные концепции. – 2024. – DOI:10.34660/INF.2024.22.89.163.
3. Багдасарян, А. А. Ассоциация полиморфизма C3435T и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы / А. А. Багдасарян, Е. В. Ших // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. – № 2. – С. 7-8. – DOI: 10.37489/2588-0527-2022-2-7-8.
4. Багдасарян, А. А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1 на уровне минимальной равновесной концентрации доксорубицина и тропонина I у пациенток с раком молочной железы: обсервационное поперечное исследование / А. А. Багдасарян, Е. В. Ших, В. Н. Дроздов // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – № 9. – С. 161-166. – DOI: 10.18565/pharmateca.2024.9.161-166.
5. Гаплотипический анализ полиморфизмов 3435C>t, 1236c>t и 2677g>t/a гена ABCB1: поиск ассоциаций с параметрами безопасности феназепам / Ж.А. Созаева, Д.В. Иващенко, Ю.А. Пименова, Е.А. Гришина, Е.А. Брюн, Д.А. Сычѳв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – №2. – С. 32.
6. Государственный реестр лекарственных средств: сайт. – URL : <https://www.grls.rosminzdrav.ru>

7. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с. – ISBN 978-5-85502-280-3.
8. Иконникова, К. А. Клинико – диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иконникова Каролина Андреевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 93 с.
9. Кочеткова, Е. К. Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в терапии пероральными ингибиторами Ха фактора : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кочеткова Елена Константиновна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 141 с.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации / Клинические рекомендации. Рак молочной железы. – 2021.
11. Прогнозирование нежелательных эффектов доксорубицина на основании фармакокинетических и фармакогенетических исследований у пациенток с раком молочной железы / А. А. Багдасарян, Е. В. Ших, В. Н. Дроздов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 3. – С. 21-25. – DOI: 10.32756/0869-5490-2024-3-21-25.
12. Ших, Е. В. Клинико-фармакологический подход к прогнозированию нежелательных реакций доксорубицина на основании определения его минимальной равновесной концентрации в плазме крови у пациенток с раком молочной железы / Е. В. Ших, А. А. Багдасарян // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 2. – С. 18-24. – URL: <https://online.fliphtml5.com/zsbrg/imaw/#p=20>. – DOI: 10.46393/27132129_2024_2_18.

13. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – № 37(36). – P. 2768-2801. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
14. 35th International symposium on intensive care and emergency medicine, 17 - 20 March 2015 / Belgium, Brussels // *Crit Care.* – 2015. – № 19 Suppl 1(Suppl 1). – P1-P578. – DOI: 10.1186/cc14081.
15. A new CYP3A5*3 and CYP3A4*22 cluster influencing tacrolimus target concentrations: a population approach / F. Andreu, H. Colom, L. Elens, T. van Gelder, R. H. N. van Schaik [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics.* – 2017. – № 56(8). – P. 963–975. – DOI:10.1007/s40262-016-0491-3.
16. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study / M. Hunault-Berger, T. Leguay, X. Thomas, O. Legrand [et al.] // *Haematologica.* – 2011. – № 96(2). – 245-252. – DOI: 10.3324/haematol.2010.027862.
17. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer / A. Shafei, W. El-Bakly, A. Sobhy [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – № 95. – P. 1209-1218. – DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.059.
18. A search for new CYP3A4 variants as determinants of tacrolimus dose requirements in renal-transplanted patients / B. Tavira, E. Coto, C. Diaz-Corte, V. Alvarez [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2013. – № 23(8). – P. 445-448. – DOI:10.1097/FPC.0b013e3283636856.
19. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of *BRCA*-mutated breast cancer / C. Forbes, D. Fayter, S. de Kock, R.G. Quek // *Cancer Manag Res.* – 2019. – № 11. – P. 2321-2337. – DOI: 10.2147/CMAR.S189627.

20. ABCB1 gene polymorphisms and response to chemotherapy in breast cancer patients: A meta-analysis / A. Madrid-Paredes, M. Cañadas-Garre, A. Sánchez-Pozo, M. Expósito-Ruiz [et al.] // *Surg Oncol.* – 2017. – № 26(4). – P. 473-482. – DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.004.
21. ABCB1 polymorphism as prognostic factor in breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin neoadjuvant chemotherapy / H.J. Kim, S.A. Im, B. Keam [et al.] // *Cancer Sci.* – 2015. – № 106(1). – P. 86-93. – DOI: – DOI:10.1111/cas.12560.
22. Abu Lila, A.S. Liposomal delivery systems: design optimization and current applications / A.S. Abu Lila, T. Ishida // *Biol Pharm Bull.* – 2017. – № 40(1). – P. 1-10. – DOI: 10.1248/bpb.b16-00624.
23. Al-Malky, H.S. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance / H.S. Al-Malky, S.E. Al Harthi, A.M. Osman // *J Oncol Pharm Pract.* – 2020. – № 26(2). – P. 434-444. – DOI: 10.1177/1078155219877931.
24. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. – Atlanta: American Cancer Society, 2016. – 66 p.
25. An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients / A. Varela-López, M. Battino, M.D. Navarro-Hortal, F. Giampieri [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2019. – № 134. – P. 110834. – DOI:10.1016/j.fct.2019.110834.
26. Anampa, J. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview / J. Anampa, D. Makower, J.A. Sparano // *BMC Medic.* – 2015. – № 13(1). – P. 195.
27. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu, S. Dawood, M.D. Holmes, L.C. Collins, S.J. Schnitt, K. Cole [et al.] // *Clinical cancer research.* – 2011. – № 17(7). – P. 1867-1874.
28. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity / J.V. McGowan, R. Chung, A. Maulik, I. Piotrowska // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – № 31. – P. 63-75.
29. Anthracycline-induced cardiomyopathy in adults / T.C. Tan, T.G. Neilan, S. Francis, J.C. Plana [et al.] // *Compr Physiol.* – 2015. – № 5(3). – P. 1517-1540. – DOI: 10.1002/cphy.c140059.

30. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications / P. Sobczuk, M. Czerwińska, M. Kleibert, A. Cudnoch-Jędrzejewska // *Heart Fail Rev.* – 2022. – № 27(1). – P. 295-319. – DOI:10.1007/s10741-020-09977-1.
31. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment / F. Cai, M.A.F. Luis, X. Lin, M. Wang, L. Cai, C. Cen, E. Biskup // *Mol Clin Oncol.* – 2019. – №11(1). – P. 15-23. – DOI: 10.3892/mco.2019.1854.
32. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah [et al.] // *Heart Failure Reviews.* –2021. – № 26(5). – P. 1159-1173. – DOI:10.1007/s10741-020-09968-2.
33. Application of pharmacogenetics in oncology / N.N. Miteva-Marcheva, H.Y. Ivanov, D.K. Dimitrov, V.K. Stoyanova // *Biomark Res.* – 2020. – № 8. – P. 32. – DOI: 10.1186/s40364-020-00213-4.
34. Armenian, S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity / S. Armenian, S. Bhatia // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2018. – № 38. – P. 3-12. – DOI:10.1200/EDBK_100015.
35. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab / H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, J.L. Januzzi [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2012. – № 5(5). – P. 596-603. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
36. Association of CYP2C19*2 and ALDH1A1*1/*2 variants with disease outcome in breast cancer patients: results of a global screening array / S. Kalra, R.P. Kaur, A. Ludhiadch [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2018. – № 74(10). – P. 1291-1298. – DOI: 10.1007/s00228-018-2505-6.
37. Association of genetic polymorphisms NCF4 rs1883112, CBR3 rs1056892, and ABCC1 rs3743527 with the cardiotoxic effects of doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia / J.A. Gándara-Mireles, I. Lares-Asseff, E.A. Reyes Espinoza

- [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2021. – № 31(5). – P. 108-115. – DOI:10.1097/FPC.0000000000000428.
38. Bartlett, J.J. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy / J.J. Bartlett, P.C. Trivedi, T. Pulinilkunnil // *J Mol Cell Cardiol*. – 2017. – № 104. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.007.
39. Basal autophagy protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity / M. Pizarro, R. Troncoso, G.J. Martínez, M. Chiong [et al.] // *Toxicology*. – 2016. – № 370. – P. 41-48. – DOI: 10.1016/j.tox.2016.09.011.
40. Bergin, A.R.T. Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. / A.R.T. Bergin, S. Loi // *F1000Res*. – 2019. – № 8. – F1000 Faculty Rev-1342. – DOI: 10.12688/f1000research.18888.1.
41. Bhagat, A. Anthracycline-induced cardiotoxicity: causes, mechanisms, and prevention / A. Bhagat, E.S. Kleinerman // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – № 1257. – P. 181-192. – DOI: 10.1007/978-3-030-43032-0_15.
42. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines / J. Balmana, O. Diez, I.T. Rubio [et al.] // *Ann Oncol*. – 2011. – № 22(Suppl 6). – P. vi31–vi34.
43. Cancer Hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes / X. Dai, L. Xiang, T. Li, Z. Bai // *J Cancer*. – 2016. – № 7(10). – P. 1281-1294. – DOI:10.7150/jca.13141.
44. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimated for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2013. – № 49(6). – P. 1374–1403.
45. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity / M. Nabati, G. Janbabai, S. Baghyari, K. Esmaili, J. Yazdani // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2017. – № 69(5). – P. 279-285. – DOI:10.1097/FJC.0000000000000470.
46. Cardioprotective potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure / C.M. Oh, S. Cho, J.Y. Jang, H. Kim [et al.] // *Korean Circ J*. – 2019. – № 49(12). – P. 1183-1195. – DOI:10.4070/kcj.2019.0180.

47. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity / R. Li, Y. Huang, I. Semple, M. Kim [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019. – № 317(1). – P. H39-H48. – DOI:10.1152/ajpheart.00008.2019.
48. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation / Y. Ichikawa, M. Ghanefar, M. Bayeva, R. Wu [et al.] // *J Clin Invest.* – 2014. – № 124(2). – P. 617-630. – DOI:10.1172/JCI72931.
49. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / E.T. Yeh, A.T. Tong, D.J. Lenihan, S.W. Yusuf [et al.] // *Circulation.* – 2004. – № 109(25). – P. 3122-3131. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
50. Caron, J. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? / J. Caron, A. Nohria // *Curr Oncol Rep.* – 2018. – № 20(8). – P. 61. – DOI: 10.1007/s11912-018-0710-1.
51. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY Trial / M.S. Avila, S.M. Ayub-Ferreira, M.R. Jr. de Barros Wanderley, F. das Dores Cruz, S.M. Gonçalves Brandão, V.O.C. Rigaud [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – № 71(20). – P. 2281-2290. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
52. Caudle, A.S. Primary tumor extirpation in stage IV disease: surgical considerations. / A.S. Caudle, G.V. Babiera; In: G.V. Babiera R.J. Skoracki, F.J. Esteva editor(s) // *Advanced Therapy of Breast Disease.* – 3rd Edition; Shelton, CT: PMPH-USA, 2012. – Vol. 1. – P. 1001–1008.
53. 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.] // *J Clin Oncol.* – 2016. – № 34. – P. 863-870.
54. Chang, V.Y. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity / V.Y. Chang, J.J. Wang // *Curr Oncol Rep.* – 2018. – № 20(7). – P. 52. – DOI: 10.1007/s11912-018-0696-8.
55. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline / A.H. Partridge, R.B. Rumble, L.A.

Carey, S.E. Come [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – № 32(29). – P. 3307-3329. – DOI:10.1200/JCO.2014.56.7479.

56. Chemotherapy with a Pegylated Liposomal Doxorubicin-Containing Regimen in Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma Patients / W. Liu, M. Yang, L. Ping, Y. Xie [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2021. – № 21(1). – P. 12-16. – DOI: 10.1007/s12012-020-09589-z.

57. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations / J. Figueiredo, S. Melo, P. Carneiro [et al.] // *J Med Genet.* – 2019. – № 56(4). – P. 199-208. – DOI:10.1136/jmedgenet-2018-105807.

58. Common genetic variation and breast cancer risk-past, present, and future / J. Lilyquist, K.J. Ruddy, C.M. Vachon, F.J. Couch // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2018. – № 27(4). – P. 380-394. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1144.

59. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons / E.R. Manahan, H.M. Kuerer, M. Sebastian [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – № 26(10). – P. 3025-3031. – DOI:10.1245/s10434-019-07549-8.

60. Current status of nanomedicine in the chemotherapy of breast cancer / A.I. Fraguas-Sánchez, C. Martín-Sabroso, A. Fernández-Carballido, A.I. Torres-Suárez // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2019. – № 84(4). – P. 689-706. – DOI: 10.1007/s00280-019-03910-6.

61. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy / L. Elens, T. van Gelder, D. A. Hesselink, V. Haufroid, R. H. van Schaik // *Pharmacogenomics.* – 2013. – № 14(1). – P. 47–62. – DOI:10.2217/pgs.12.187.

62. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity / E. García-Martín, C. Martínez, R.M. Pizarro, F.J. García-Gamito, H. Gullsten [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2002. – № 71(3). – P. 196-204. – DOI: 10.1067/mcp.2002.121371.

63. Cytochrome P450 genotype-guided drug therapies: An update on current states / A.N. Dong, B.H. Tan, Y. Pan, C.E. Ong // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2018. – № 45(10). – P. 991-1001. – DOI:10.1111/1440-1681.12978.
64. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis / I. Elfaki, R. Mir, F.M. Almutairi, F.M.A. Duhier // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2018. – № 19(8). – P. 2057-2070. – DOI:10.22034/APJCP.2018.19.8.2057.
65. Detection of mitochondria-generated reactive oxygen species in cells using multiple probes and methods: Potentials, pitfalls, and the future / G. Cheng, M. Zielonka, B. Dranka, S.N. Kumar [et al.] // *J Biol Chem.* – 2018. – №293(26). – P. 10363-10380. – DOI:10.1074/jbc.RA118.003044.
66. Determination of ABCB1 polymorphisms and haplotypes frequencies in a French population / E. Jeannesson, L. Albertini, G. Siest, A.M. Gomes [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2007. – № 21(4). – P. 411-418. – DOI:10.1111/j.1472-8206.2007.00507.x.
67. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes / X. Yu, Y. Ruan, X. Huang, L. Dou [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2020. – № 523(1). – P. 140-146. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.027.
68. DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs / K. Buzun, A. Bielawska, K. Bielawski, A.J. Gornowicz // *Enzyme Inhib Med Chem.* – 2020. – № 35(1). – P. 1781-1799. – DOI: 10.1080/14756366.2020.1821676.
69. Dönmez, A.A. The Most Apparent Aspect of Chemotherapy: Alopecia: Is It Possible to Prevent It? / A. A. Dönmez // *Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* – 2018. – № 9. – P. 150-155.
70. Dosing depending on SIRT3 activity attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via elevated tolerance against mitochondrial dysfunction and oxidative stress / N. Yang, H. Ma, Z. Jiang, L. Niu [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2019. – № 517(1). – P. 111-117. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.07.029.
71. Douedi, S. Anthracycline Medications (Doxorubicin) / S. Douedi, M.P. Carson // 2021 Mar 10; In: *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

72. Doxorubicin effect is enhanced by sphingosine-1-phosphate signaling antagonist in breast cancer / E. Katsuta, L. Yan, M. Nagahashi [et al.] // *J Surg Res.* – 2017. – № 219. – P. 202-213. – DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.101.
73. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration / C.S. Abdullah, S. Alam, R. Aishwarya, S. Miriyala, M.A.N. Bhuiyan, M. Panchatcharam, C.B. Pattillo, A.W. Orr, J. Sadoshima, J.A. Hill, M.S. Bhuiyan // *Sci Rep.* – 2019. – № 9(1). – P. 2002. – DOI: 10.1038/s41598-018-37862-3.
74. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches / M. Sheibani, Y. Azizi, M. Shayan [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2022. – № 22(4). – P. 292-310. – DOI:10.1007/s12012-022-09721-1.
75. Doxorubicin-modified magnetic nanoparticles as a drug delivery system for magnetic resonance imaging-monitoring magnet-enhancing tumor chemotherapy / P.C. Liang, Y.C. Chen, C.F. Chiang [et al.] // *Int J Nanomedicine.* – 2016. – № 11. – P. 2021-2037. – DOI: 10.2147/IJN.S94139.
76. Drăgănescu, M. Hormone Therapy in Breast Cancer / M. Drăgănescu, C. Carmocan // *Chirurgia (Bucur).* – 2017. – № 112(4). – P. 413-417. – DOI: 10.21614/chirurgia.112.4.413.
77. Drug related genetic polymorphisms affecting adverse reactions to methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with urothelial cancer / N. Tsuchiya, T. Inoue, S. Narita, T. Kumazawa, M. Saito [et al.] // *J Urol.* – 2008. – № 180(6). – P. 2389-2395. – DOI:10.1016/j.juro.2008.08.035.
78. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca [et al.] // *Ann Oncol.* – 2019. – № 30(8). – P. 1194-1220. – DOI:10.1093/annonc/mdz173.
79. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, I. Tedeschi, C.A. Meroni, F. Veglia, M. Civelli, G. Lamantia [et al.] // *Circulation.* – 2015. – № 131(22). – P. 1981-1988. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.

80. Early Evidence of cardiotoxicity and tumor response in patients with sarcomas after high cumulative dose doxorubicin given as a continuous infusion / R.A. Quintana, J. Banchs, R. Gupta [et al.] // *Sarcoma*. – 2017. – № 2017. – P. 7495914. – DOI:10.1155/2017/7495914.
81. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab / B. Ky, M. Putt, H. Sawaya, B. French [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – № 63(8). – P. 809-816. – DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.061.
82. Efficacy and toxicity of prolonged pegylated liposomal doxorubicin use in women with recurrent epithelial ovarian cancer / L.M. Chambers, A. Pendlebury, P.G. Rose, M. Yao, R. DeBernardo // *Gynecol Oncol*. – 2020. – № 158(2). – P. 309-315. – DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.04.708.
83. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer: a retrospective study / E. A. Blake, C.A. Bradley, S. Mostofizadeh, F.M. Muggia, A.A. Garcia, L.D. Roman, K. Matsuo // *Arch Gynecol Obstet*. – 2019. – № 299(6). – P. 1641-1649. – DOI:10.1007/s00404-019-05104-0.
84. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions / N. Osataphan, A. Phrommintikul, S.C. Chattipakorn [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2020. – № 24(12). – P. 6534-6557. – DOI:10.1111/jcmm.15305.
85. Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies / N. Prathumsap, K. Shinlapawittayatorn, S.C. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *Eur J Pharmacol*. – 2020. – № 866. – P. 172818. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172818.
86. Endocrine therapy for ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancer / T. Reinert, B. de Paula, M.N. Shafae, P.H. Souza [et al.] // *Chin Clin Oncol*. – 2018. – № 7(3). – P. 25. – DOI: 10.21037/cco.2018.06.06.
87. Endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity may be therapeutically targeted by natural and chemical compounds: A review / F.

Yarmohammadi, R. Rezaee, A.W. Haye, G. Karimi // *Pharmacol Res.* – 2021. – № 164. – P. 105383. – DOI:10.1016/j.phrs.2020.105383.

88. Enhanced chemotherapeutic efficacy of the low-dose doxorubicin in breast cancer via nanoparticle delivery system crosslinked hyaluronic acid / Q. Wang, Y. Zhong, W. Liu, Z. Wang [et al.] // *Drug Deliv.* – 2019. – № 26(1). – P. 12-22. – DOI:10.1080/10717544.2018.1507057.

89. Evaluation of genetic polymorphism of CYP3A5 in normal healthy participants from western India - A cross-sectional study / M.R. Maurya, S. Gautam, J.P. Raj, S. Saha, S. Ambre [et al.] // *Indian J Pharmacol.* – 2022. – № 54(2). – P. 97-101. – DOI: 10.4103/ijp.ijp_279_21.

90. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines / D.L. Hertz, M.V. Caram, K.M. Kidwell, J.N. Thibert [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2016. – № 17(3). – P. 231-240. – DOI: 10.2217/pgs.15.162.

91. Expression of MDR1 and MDR3 gene products in paclitaxel-, doxorubicin- and vincristine-resistant cell lines / R. Januchowski, K. Wojtowicz, M. Andrzejewska [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2014. – № 68. – P. 111-117.

92. Fatunde, O.A. The Role of CYP450 drug metabolism in precision cardio-oncology / O.A. Fatunde, S.A. Brown // *Int J Mol Sci.* – 2020. – № 21(2). – P. 604. – DOI:10.3390/ijms21020604.

93. Fernandez-Chas, M. Mechanism of doxorubicin cardiotoxicity evaluated by integrating multiple molecular effects into a biophysical model / M. Fernandez-Chas, M.J. Curtis, S.A. Niederer // *Br J Pharmacol.* – 2018. – № 175(5). – P. 763-781. – DOI: 10.1111/bph.14104.

94. Ferreira, A. Altered mitochondrial epigenetics associated with subchronic doxorubicin cardiotoxicity / A. Ferreira, T. Cunha-Oliveira, R.F. Simões // *Toxicology.* – 2017. – № 390. – P. 63-73. – DOI: 10.1016/j.tox.2017.08.011.

95. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy / X. Fang, H. Wang, D. Han, E. Xie [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2019. – № 116(7). – P. 2672-2680. – DOI: 10.1073/pnas.1821022116.
96. Fisusi, F.A. Drug combinations in breast cancer therapy / F.A. Fisusi, E.O. Akala // *Pharm Nanotechnol.* – 2019. – № 7(1). – P. 3-23. – DOI: 10.2174/2211738507666190122111224.
97. Folic acid-conjugated magnetic ordered mesoporous carbon nanospheres for doxorubicin targeting delivery / L. Chen, J. Zheng, J. Du, S. Yu, Y. Yang, X. Liu // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2019. – № 104. – P. 109939. – DOI: 10.1016/j.msec.2019.109939.
98. Foulkes, W.D. Triple-negative breast cancer / W.D. Foulkes, I.E. Smith, J.S. Reis-Filho // *N Engl J Med.* – 2010. – № 363(20). – P. 1938-1948. – DOI: 10.1056/NEJMra1001389.
99. Function-altering SNPs in the human multidrug transporter gene ABCB1 identified using a *Saccharomyces*-based assay / H. Jeong, I. Herskowitz, D.L. Kroetz, J. Rine // *PLoS Genet.* – 2007. – № 3(3). – P. e39. – DOI: 10.1371/journal.pgen.0030039.
100. Fung, K.L. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function / K.L. Fung, M.M. Gottesman // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – № 1794(5). – P. 860-871. – DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.02.014.
101. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism / J.K. Lamba, Y.S. Lin, E.G. Schuetz, K.E. Thummel // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2002. – № 54(10). – P. 1271-1294. – DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00066-2.
102. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer / S. Yao, L.E. Sucheston, H. Zhao, W.E. Barlow [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2014. – № 14. – P. 241–247.
103. GLOBOCAN 2012 v2.0 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray [et al.]. – 2010. – URL. <https://globocan.iarc.fr>. (accessed 18 August 2014).

104. Goto, S. Enhanced Expression of ABCB1 and Nrf2 in CD133-Positive Cancer Stem Cells Associates with Doxorubicin Resistance / S. Goto, T. Kawabata, T.S. Li // *Stem Cells Int.* – 2020. – № 2020. – P. 8868849. – DOI:10.1155/2020/8868849.
105. Hantson, P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy / P. Hantson // *Clin Toxicol (Phila)*. – 2019. – № 57(1). – P. 1-9. – DOI:10.1080/15563650.2018.1497172.
106. Haslam, I.S. Chemotherapy-Induced Hair Loss: The Use of Biomarkers for Predicting Alopecic Severity and Treatment Efficacy / I.S. Haslam, E. Smart // *Biomarker Insights.* – 2019. – № 14. – P. 1177271919842180. – DOI: 10.1177/1177271919842180.
107. Hearts too small for body size after doxorubicin for childhood ALL: Grinch syndrome / S.E. Lipshultz, R.E. Scully, K.E. Stevenson, V.I. Franco, D.S. Neuberg, S.D. Colan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – № 32(15_suppl). – P. 10021.
108. Heestand, G.M. Molecular landscape of pancreatic cancer: implications for current clinical trials / G.M. Heestand, R. Kurzrock // *Oncotarget.* – 2015. – № 6(7). – P. 4553-4561. – DOI:10.18632/oncotarget.2972.
109. Henriksen, P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention / P.A. Henriksen // *Heart.* – № 104(12). – P. 971-977. – DOI:10.1136/heartjnl-2017-312103.
110. High cumulative doxorubicin dose for advanced soft tissue sarcoma / Z. Tian, Y. Yang, Y. Yang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – № 20(1). – P. 1139. – DOI:10.1186/s12885-020-07663-x.
111. Hsu, J.L. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer / J.L. Hsu, M.C. Hung // *Cancer Metastasis Rev.* – 2016. – № 35(4). – P. 575-588. – DOI: 10.1007/s10555-016-9649-6.
112. Identification of recurrent variants in BRCA1 and BRCA2 across multiple cancers in the chinese population / Y. Jiang, T. Tian, C. Yu [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – № 2020. – 6739823. – DOI:10.1155/2020/6739823.
113. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe, L.S. Lu [et al.] // *Nat Med.* – 2012. – № 18(11). – P. 1639-1642. – DOI:10.1038/nm.2919.

114. Identifying important breast cancer control strategies in Asia, Latin America and the Middle East/North Africa / J. F. Bridges, B.O. Anderson, A.C. Buzaid [et al.] // *BMC Health Serv Res.* – 2011. – № 11. – P. 227.
115. IMM-H007 improves heart function via reducing cardiac fibrosis / W. Ge, W. Zhang, R. Gao, B. Li, H. Zhu, J. Wang // *Eur J Pharmacol.* –2019. – № 857. – P. 172442. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172442.
116. 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.] // *Br J Cancer.* – 2010. – № 102(6). – P. 1003-1009. –DOI: 10.1038/sj.bjc.6605587.
117. Inhibitory effects of anticancer drugs on dextromethorphan-O-demethylase activity in human liver microsomes / C. Le Guellec, B. Lacarelle, J. Catalin, A. Durand // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1993. – № 32(6). – P. 491-495. – DOI: 10.1007/BF00685896.
118. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988-2011 / A. Thomas, S.A. Khan, E.A. Chrischilles, M.C. Schroeder // *JAMA Surgery.* – 2016. – №151(5). – P. 424–431.
119. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring / N. Wenningmann, M. Knapp, A. Ande, T. R. Vaidya, S. Ait-Oudhia // *Mol Pharmacol.* – 2019. – № 96(2). – P. 219-232. – DOI: 10.1124/mol.119.115725.
120. Insights into mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity / B. Alexieva, I. Sainova, V. Pavlova, T. Markova, E. Nikolova, I. Valkova // *J. Physiol. Pharmacol. Adv.* – 2014. – № 4(3). – P. 342-348.
121. Isodunnianol alleviates doxorubicin-induced myocardial injury by activating protective autophagy / C. Chen, L. Jiang, M. Zhang, X. Pan [et al.] // *Food Funct.* 2019. – № 10(5). – P. 2651-2657. – DOI: 10.1039/c9fo00063a.
122. Jabir, F.A. Pharmacogenetics as Personalized Medicine: Association Investigation of SOD2 rs4880, CYP2C19 rs4244285, and FCGR2A rs1801274 Polymorphisms in a

- Breast Cancer Population in Iraqi Women / F.A. Jabir, W.H. Hoidy // Clin Breast Cancer. – 2018. – № 18(5). – P. e863-e868. – DOI: 10.1016/j.clbc.2018.01.009.
123. Jiang, B. ABCB1 (C1236T) Polymorphism Affects P-Glycoprotein-Mediated Transport of Methotrexate, Doxorubicin, Actinomycin D, and Etoposide // B. Jiang, L.J. Yan, Q. Wu // DNA Cell Biol. – 2019. – № 38(5). – P. 485-490. – DOI: 10.1089/dna.2018.4583.
124. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? / B. Kalyanaraman // Redox Biol. – 2020. – № 29. – P. 101394. – DOI: 10.1016/j.redox.2019.101394.
125. Kaur, P. DNA Topoisomerase II: promising target for anticancer drugs / P. Kaur, V. Kaur, S. Kaur ; Editors: V. Gandhi, R. Grover, S.A.B. Pathak // Multi-targeted approach to treatment of cancer: Springer International Publishing; 2015. – P. 23-38.
126. Knockdown of Mtfp1 can minimize doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting Dnm11-mediated mitochondrial fission / L.H.H. Aung, R. Li, B.S. Prabhakar, P. Li // J Cell Mol Med. – 2017. – № 21(12). – P. 3394-3404. – DOI: 10.1111/cmm.13250.
127. Knowledge summaries for comprehensive breast cancer control / J.A. Zujewski, A.L. Dvaladze, A. Ilbawi, B.O. Anderson [et al.] // J Glob Oncol. – 2018. – № 4. – P. 1-7. – DOI:10.1200/JGO.17.00141.
128. Kumari, H. Review on the role of epigenetic modifications in doxorubicin-induced cardiotoxicity / H. Kumari, W.H. Huang, M.W.Y. Chan // Front Cardiovasc Med. – 2020. – № 7. P. 56. – DOI: 10.3389/fcvm.2020.00056.
129. Kunc, M. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer - "Nobody's land" or just an artifact? / M. Kunc, W. Biernat, E. Senkus-Konefka // Cancer Treat Rev. – 2018. – № 67. – P. 78-87. – DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.005.
130. Lamb, C.A. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. Receptores hormonales en cáncer de mama: receptores de estrógenos y algo más / C.A. Lamb, S.I. Vanzulli, C. Lanari // Medicina (B Aires). – 2019. – № 79(Spec 6/1). – P. 540-545.

131. Levis, B.E. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? / B.E. Levis, P.F. Binkley, C.L. Shapiro // *Lancet Oncol.* – 2017. – № 18(8). – P. e445-e456. – DOI:10.1016/S1470-2045(17)30535-1.
132. Liao, N. HER2-positive breast cancer, how far away from the cure?-on the current situation of anti-HER2 therapy in breast cancer treatment and survival of patients / N. Liao // *Chin Clin Oncol.* – 2016. – № 5(3). – P. 41. – DOI:10.21037/cco.2016.05.10.
133. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations / M.H. Tan, J.L. Mester, J. Ngeow [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2012. – № 18. – P. 400–407.
134. Litton, J.K. Molecular Testing in Breast Cancer / J.K. Litton, H.J. Burstein, N.C. Turner // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2019. – № 39. – P. e1-e7. – DOI:10.1200/EDBK_237715.
135. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? / B.H. Ly, N.P. Nguyen, V. Vinh-Hung, E. Rapiti, G. Vlastos // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2010. – № 119(3). – P. 537-545.
136. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // *Lancet Oncol.* – 2018. – № 19(1). – P. 27-39. – DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
137. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype / W.F. Symmans, C. Wei, R. Gould, X. Yu [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – № 35(10). – P. 1049-1060. – DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
138. Lovitt, C.J. Doxorubicin resistance in breast cancer cells is mediated by extracellular matrix proteins / C.J. Lovitt, T.B. Shelper, V.M.Avery // *BMC Cancer.* – 2018. – № 18(1). – P. 41. – DOI:10.1186/s12885-017-3953-6.
139. Magdy, T. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? / T. Magdy, B.T. Burmeister, P.W. Burrige //

- Pharmacol Ther. – 2016. – № 168. – P. 113-125. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.009.
140. Mancilla, T.R. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children / T.R. Mancilla, B. Iskra, G.J. Aune // *Compr Physiol.* – 2019. – № 9(3). – P. 905-931. – DOI:10.1002/cphy.c180017.
141. Mattiuzzi, C. Current Cancer Epidemiology / C. Mattiuzzi, G. Lippi // *Journal of Epidemiology and Global Health.* – 2019. – № 9(4). – P. 217–222.
142. Mechanistically elucidating the in vitro safety and efficacy of a novel doxorubicin derivative / S. Alrushaid, Y. Zhao, C.L. Sayre, Z.H. Maayah, M.L. Forrest, S.N. Senadheera, K. Chaboyer, H.D. Anderson, A.O.S. El-Kadi, N.M. Davies // *Drug Deliv Transl Res.* – 2017. – № 7(4). – P. 582-597. – DOI: 10.1007/s13346-017-0379-2.
143. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options / S. Al-Mahmood, J. Sapiezynski, O.B. Garbuzenko, T. Minko // *Drug Deliv Transl Res.* – 2018. – № 8(5). – P. 1483-1507. – DOI:10.1007/s13346-018-0551-3.
144. miR-146a attenuates apoptosis and modulates autophagy by targeting TAF9b/P53 pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity / J.A. Pan, Y. Tang, J.Y. Yu [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2019. – № 10(9). – P. 668. – DOI:10.1038/s41419-019-1901-x.
145. Modulation of multidrug resistance P-glycoprotein 1 (ABCB1) expression in human heart by hereditary polymorphisms / K. Meissner, G. Jedlitschky, H. Meyer zu Schwabedissen [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2004. – № 14(6). – P. 381–385.
146. Molecular effects of doxorubicin on choline metabolism in breast cancer / M. Cheng, A. Rizwan, L. Jiang, Z.M. Bhujwala, K. Glunde // *Neoplasia.* – 2017. – № 19(8). – P. 617-627. – DOI:10.1016/j.neo.2017.05.004.
147. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update / K. Renu, V.G. Abilash [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 818. – P. 241-253. – DOI:10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
148. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity / L. Wojnowski, B. Kulle, M. Schirmer, G. Schlüter [et al.] // *Circulation.* – 2005. – № 112(24). – P. 3754-3762. – DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850.

149. Neoadjuvant chemotherapy creates surgery opportunities for inoperable locally advanced breast cancer / M. Wang, L. Hou, M. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7. – P. 44673.
150. New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity / A. Mordente, E. Meucci, A. Silvestrini, G.E. Martorana, B. Giardina // *Curr Med Chem.* –2009. – № 16(13). – P. 1656-1672. – DOI:10.2174/092986709788186228.
151. Nongenotoxic ABCB1 activator tetraphenylphosphonium can contribute to doxorubicin resistance in MX-1 breast cancer cell line / R. Kubiliute, I. Januskeviciene, R. Urbanaviciute, K. Daniunaite, M. Drobniene [et al.] // *Sci Rep.* –2021. – № 11(1). – P. 6556. – DOI:10.1038/s41598-021-86120-6.
152. Novel molecular biomarkers of cancer therapy-induced cardiotoxicity in adult population: a scoping review / I. Cartas-Espinel, M. Telechea-Fernández, C. Manterola Delgado, A. Ávila Barrera, N. Saavedra Cuevas, A.L. Riffo-Campos // *ESC Heart Fail.* – 2022. – № 9(3). – P. 1651-1665. – DOI: 10.1002/ehf2.13735.
153. Overview of breast cancer therapy / T.A. Moo, R. Sanford, C. Dang, M. Morrow // *PET Clin.* – 2018. – № 13(3). – P. 339-354. – DOI: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
154. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity / D. Cappetta, A.A. De, L. Sapio [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – № 2017. – P. 1521020.
155. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity / N. Koleini, B.E. Nickel, A.L. Edel, R.R. Fandrich, A. Ravandi, E. Kardami // *Chem Biol Interact.* – 2019. – № 303. – P. 35-39. – DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.032.
156. p53 prevents doxorubicin cardiotoxicity independently of its prototypical tumor suppressor activities / J. Li, P.Y. Wang, N.A. Long, J. Zhuang, D.A. Springer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2019. – № 116(39). – P. 19626-19634. – DOI: 10.1073/pnas.1904979116.
157. Paradoxically, iron overload does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in vitro in cardiomyocytes and in vivo in mice / C. Guenancia, N. Li, O. Hachet [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2015. – № 284. – P. 152–162.

158. Pareja, F. Triple-negative breast cancers - a panoply of cancer types / F. Pareja, J.S. Reis-Filho // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – № 15(6). – P. 347-348. – DOI:10.1038/s41571-018-0001-7.
159. Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience / J.C. Singh, A. Mamtani, A. Barrio [et al.] // *Oncologist.* – 2017. – № 22(2). – P. 139-143. – DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0268.
160. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch [et al.] // *Lancet.* – 2014. – № 384. – P. 164–172.
161. Pegylated liposomal doxorubicin for myeloid neoplasms / C. Zhang, H. Yao, P.Y. Kong, Y. Liu [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2019. – № 30(9). – P. 948-952. – DOI:10.1097/CAD.0000000000000811.
162. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery / J.S. Suk, Q. Xu, N. Kim, J. Hanes, L.M. Ensign // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – № 99(Pt A). – P. 28-51. – DOI:10.1016/j.addr.2015.09.012.
163. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis / J. Chen, E. Bae, L. Zhang [et al.] // *JNCI Cancer Spectr.* – 2020. – № 4(4). – pkaa029. – DOI:10.1093/jncics/pkaa029.
164. Pharmacogenetic association of MBL2 and CD95 polymorphisms with grade 3 infection following adjuvant therapy for breast cancer with doxorubicin and cyclophosphamide / D. Jamieson, N. Sunter, S. Muro, L. Pouché [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2017. – № 71. – P. 15-24. – DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.035.
165. 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, D. Caronia [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2018. – № 28(11). – P. 245-250. – DOI:10.1097/FPC.0000000000000354.

166. Pharmacogenetics of ABCB5, ABCC5 and RLIP76 and doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients / S. Lal, N. Sutiman, L.L. Ooi [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2017. – № 17(4). – 337-343. – DOI: 10.1038/tpj.2016.17.
167. 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, V. N. Drozdov, I. I. Krasnyuk, J. Liu, R. Fan, E. Tse, E. V. Shikh, O. A. Sukocheva // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 21. – P. 5436. DOI: 10.3390/cancers14215436.
168. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine / S. Ahmed, Z. Zhou, J. Zhou, S.Q. Chen // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. – 2016. – № 14(5). – P. 298-313. – DOI: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.
169. Pharmacogenetics of irinotecan, doxorubicin and docetaxel transporters in Asian and Caucasian cancer patients: a comparative review / S. Chen, N. Sutiman, C.Z. Zhang, Y. Yu, S. Lam, C.C. Khor, B. Chowbay // *Drug Metab Rev.* – 2016. – № 48(4). – P. 502-540. – DOI: 10.1080/03602532.2016.1226896.
170. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia / J.E. Megias-Vericat, D. Martinez-Cuadron, M.J. Herrero [et al.] // *Curr Drug Metab.* – 2018. – № 19(1). – P. 55-74. – DOI: 10.2174/1389200218666171101124931.
171. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients / K. Tecza, J. Pamula-Pilat, J. Lanuszewska, D. Butkiewicz [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – № 9(10). – P. 9114-9136. – DOI:10.18632/oncotarget.24148.
172. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposomal chemophototherapy with short drug-light intervals / D. Luo, K.A. Carter, E.A.G. Molins, N.L. Straubinger [et al.] // *J Control Release*. – 2019. – № 297. – P. 39-47. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.01.030.
173. Pharmacokinetics of the Cardioprotective Drug Dexrazoxane and Its Active Metabolite ADR-925 with Focus on Cardiomyocytes and the Heart / E. Jirkovský, A.

Jirkovská, J. Bureš, J. Chládek [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2018. – № 364(3). – P. 433-446. – DOI:10.1124/jpet.117.244848.

174. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5 / J. Lamba, J.M. Hebert, E.G. Schuetz, T.E. Klein, R.B. Altman // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – № 22(7). – P. 555-558. – DOI: 10.1097/FPC. 0b013e328351d47f.

175. Pogorelcnik, B. Recent developments of DNA poisons-human DNA topoisomerase IIa inhibitors as anticancer agents / B. Pogorelcnik, A. Perdih, T. Solmajer // *Curr Pharm Des.* – 2013. – № 19. – P. 2474–2488.

176. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Krajcinovic, S.E. Lipshultz, L.B. Silverman, S.E. Sallan [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2016. – № 16(6). – P. 530-535. doi: – DOI: 10.1038/tpj.2015.63.

177. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance / C. Marzolini, E. Paus, T. Buclin, R.B. Kim // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – № 75. – P. 13–33.

178. Population pharmacokinetic modelling of doxorubicin and doxorubicinol in children with cancer: is there a relationship with cardiac troponin profiles? / K. Kunarajah, S. Hennig, R.L.G. Norris [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2017. – № 80(1). – P. 15-25. – DOI: 10.1007/s00280-017-3309-6.

179. Prognostic significance of residual nodal disease after neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer / O. Kantor, S. Wong, A. Weiss, [et al.] // *NPJ Breast Cancer.* – 2020. – № 6. – P. 35. – DOI: 10.1038/s41523-020-00177-6.

180. Proportion of U.S. Trends in Breast Cancer Incidence Attributable to Long-term Changes in Risk Factor Distributions / R.M. Pfeiffer, Y. Webb-Vargas, W. Wheeler, M.H. Gail // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2018. – № 27(10). – P. 1214-1222. – DOI:10.1158/1055-9965.

181. Protective Effects of Dexrazoxane against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Metabolomic Study / Y. QuanJun, Y. GenJin, W. LiLi, H. YongLong [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – № 12(1). – P. e0169567. – DOI:10.1371/ journal.pone.0169567.

182. PXR pharmacogenetics: association of haplotypes with hepatic CYP3A4 and ABCB1 messenger RNA expression and doxorubicin clearance in Asian breast cancer patients / E. Sandanaraj, S. Lal, V. Selvarajan, L.L. Ooi [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2008. – № 14(21). – P. 7116-7126. – DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0411.
183. Rac1-mediated cardiac damage causes diastolic dysfunction in a mouse model of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity / J. Ohlig, C. Henninger, S. Zander, M. Merx [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2018. – № 92(1). – P. 441-453. – DOI:10.1007/s00204-017-2017-7.
184. Raj, S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A review of pathophysiology, diagnosis, and treatment / S. Raj, S.I. Franco, S.E. Lipshultz // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* – 2014. – № 16(6). – P. 315. – DOI: 10.1007/s11936-014-0315-4.
185. Recent progress in HER2 associated breast cancer / W.J. Wang, Y.Y. Lei, J.H. Mei, C.L. Wang // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – № 16(7). – P. 2591-2600. – DOI:10.7314/apjcp.2015.16.7.2591.
186. Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology / V.M. Pratt, A.L. Del Tredici, H. Hachad, Y. Ji [et al.] // *J Mol Diagn.* – 2018. – № 20(3). – P. 269-276. – DOI:10.1016/j.jmoldx.2018.01.011.
187. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity / F. Aminkeng, C.J. Ross, S.R. Rassekh, S. Hwang, M.J. Rieder, A.P. Bhavsar, A. Smith, S. Sanatani, K.A. Gelmon, D. Bernstein, M.R. Hayden, U. Amstutz, B.C. Carleton; CPNDS Clinical Practice Recommendations Group // *Br J Clin Pharmacol.* – 2016. – № 82(3). – P. 683-695. – DOI: 10.1111/bcp.13008.
188. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer / M. Kaufmann, G. von Minckwitz, E.P. Mamounas [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – № 19(5). – P. 1508-1516.

189. Reducing anthracycline-induced cardiotoxicity through pharmacogenetics / E. Scott, J.S. Hasbullah, C.J. Ross, B.C. Carleton // *Pharmacogenomics*. – 2018. – № 19(15). – P. 1147-1150. – DOI: 10.2217/pgs-2018-0124.
190. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(r)) for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian V.4.2013. – National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2013. All rights reserved. – URL: <http://www.nccn.org> (17 October 2013, date last accessed). NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK(r), NCCN(r), NCCN GUIDELINES (r), and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
191. Relation of polymorphism C1236T and C3435T in ABCB1 gene with bone marrow suppression in chemotherapy-treated breast cancer patients / S. Syarifah, T. Hamdi, T. Widyawati, I.M. Sari [et al.] // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2018. – № 125(1). – P. 012126. – DOI:10.1088/1755-1315/125/1/012126.
192. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy / M. Ikeda, D. Tsuji, K. Yamamoto, Y.I. Kim [et al.] // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2014. – № 30(2). – P. 149-153. – DOI: 10.1016/j.dmpk.2014.09.009.
193. Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data / S. Rendic // *Drug Metab Rev*. – 2002. – № 34(1-2). – P. 83-448. – DOI: 10.1081/dmr-120001392.
194. Reversibly disulfide cross-linked micelles improve the pharmacokinetics and facilitate the targeted, on-demand delivery of doxorubicin in the treatment of B-cell lymphoma / K. Xiao, Q. Liu, N. Al Awwad, H. Zhang [et al.] // *Nanoscale*. – 2018. – № 10(17). – P. 8207-8216. – DOI:10.1039/c8nr00680f.
195. Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis / Y. Ma, L. Yang, J. Ma, L. Lu, X. Wang [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2017. – № 1863(8). – P. 1904-1911. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.12.021.

196. Safety and pharmacokinetics of MM-302, a HER2-targeted antibody-liposomal doxorubicin conjugate, in patients with advanced HER2-positive breast cancer: a phase 1 dose-escalation study / P. Munster, I.E. Krop, P. LoRusso, C. Ma [et al.] // *Br J Cancer*. – 2018. – № 119(9). – P.1086-1093. – DOI:10.1038/s41416-018-0235-2.
197. Santos dos, D.S. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy / D.S. dos Santos, R.C. dos Santos Goldenberg // *Cardiotoxicity Edited by Wenyong Tan*. – 2018. – DOI: 10.5772/intechopen.79588.
198. Schroeder, R.L. Small molecule tyrosine kinase inhibitors of ErbB2/HER2/Neu in the treatment of aggressive breast cancer / R.L. Schroeder, C.L. Stevens, J. Sridhar // *Molecules*. – 2014. – № 19. – P. 15196-15212.
199. Screening for Breast Cancer / B. L. Niell, P. E. Freer, R. J. Weinfurter [et al.] // *Radiologic Clinics of North America*. – 2017. – № 55(6). – P. 1145–1162. – DOI: 10.1016/j.rcl.2017.06.004.
200. Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes / M. Baumhäkel, D. Kasel, R.A. Rao-Schymanski, R. Böcker [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2001. – № 39(12). – P. 517-528. – DOI: 10.5414/cpp39517.
201. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression / P. Kuehl, J. Zhang, Y. Lin, J. Lamba [et al.] // *Nat Genet*. – 2001. – № 27(4). – P. 383-391. – DOI: 10.1038/86882.
202. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer / M. Zaheed, N. Wilcken, M.L. Willson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – № 2(2). – P. CD012873. – DOI: 10.1002/14651858.CD012873.pub2.
203. Sex differences in anthracycline-induced cardiotoxicity: the benefits of estrogens / C. Cadeddu Dessalvi, A. Pepe, C. Penna, A. Gimelli, R. Madonna [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2019. – № 24(6). – P. 915-925. – DOI: 10.1007/s10741-019-09820-2.
204. Significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in early monitoring of anthracycline chemotherapy in elderly patients with breast cancer / N. Zhang, L. Zheng, J. Zheng [et al.] // *Chin J Gerontol*. – 2014. – № 6. – P. 2931-2933.

205. Skovgaard, D. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography / D. Skovgaard, P. Hasbak, A. Kjaer // PLoS One. – 2014. – № 9(5). – P. e96736. – DOI:10.1371/journal.pone.0096736.
206. Stearns, V. Pharmacogenetics in the treatment of breast cancer / V. Stearns, N. Davidson, D. Flockhart // Pharmacogenomics J. – 2004. – № 4(3). – № 143–153. – DOI:10.1038/sj.tpj.6500242.
207. Sugarbaker, P.H. Pharmacokinetics of the intraperitoneal nanoparticle pegylated liposomal doxorubicin in patients with peritoneal metastases / P.H. Sugarbaker, O.A. Stuart // Eur J Surg Oncol. – 2021. – № 47(1). – P. 108-114. – DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.035.
208. Synthesis and structure-activity relationships of pyrazolo-[3,4-b]pyridine derivatives as adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase activators / B. Zheng, Y. Peng, W. Wu, J. Ma [et al.] // Arch Pharm (Weinheim). – 2019. – № 352(8). – P. e1900066. – DOI:10.1002/ardp.201900066.
209. Tahover, E. Emerging delivery systems to reduce doxorubicin cardiotoxicity and improve therapeutic index: focus on liposomes / E. Tahover, Y.P. Patil, A.A. Gabizon // Anticancer Drugs. – 2015. – № 26(3). – P. 241-258. – DOI:10.1097/CAD.0000000000000182.
210. Targeting OCT3 attenuates doxorubicin-induced cardiac injury / K.M. Huang, M. Zavorka Thomas, T. Magdy [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2021. – № 118(5). – P. e2020168118. – DOI:10.1073/pnas.2020168118.
211. Telli, M.L. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer / M.L. Telli, W.J. Gradishar, J.H. Ward // J Natl Compr Canc Netw. – 2019. – № 17(5.5). – P. 552-555. – DOI:10.6004/jnccn.2019.5006.
212. The *a* isoform of topoisomerase II is required for hypercompaction of mitotic chromosomes in human cells / C.J. Farr, M. Antoniou-Kourouniotti, M.L. Mimmack [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2014. – № 42. – P. 4414–4426.

213. The cardioprotective effect of metformin in doxorubicin-induced cardiotoxicity: the role of autophagy / R. Zilinyi, A. Czompa, A. Czegledi, A. Gajtko [et al.] // *Molecules*. – 2018. – № 23(5). – P. 1184. – DOI: 10.3390/molecules23051184.
214. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo / D.A. Sychev, G.M. Ashraf, A.A. Svistunov, M.L. Maksimov, V.V. Tarasov, V.N. Chubarev, V.A. Otdelenov, N.P. Denisenko, G.E. Barreto, G. Aliev // *Drug Des Devel Ther*. – 2018. – № 12. – P. 1147-1156. – DOI: 10.2147/DDDT.S149069.
215. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials / L. Ansari, F. Shieh-zadeh, Z. Taherzadeh, S. Nikoofal-Sahlabadi, A.A. Momtazi-Borojeni, A. Sahebkar, S. Eslami // *Cancer Gene Ther*. – 2017. – № 24(5). – P.189-193. – DOI: 10.1038/cgt.2017.9.
216. The role of melatonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review / M. Najafi, M.R. Hooshangi Shayesteh, K. Mortezaee, B. Farhood, H. Haghi-Aminjan // *Life Sci*. – 2020. – № 241. – P. 117173. – DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117173.
217. The spectrum of genetic mutations in breast cancer / A. Sheikh, S.A. Hussain, Q. Ghori [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2015. – № 16(6). – P. 2177-2185. – DOI:10.7314/apjcp.2015.16.6.2177.
218. The true colors of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity / B. Xiao, L. Hong, X. Cai, S. Mei [et al.] // *Oncol Lett*. – 2019. – № 18(3). – P. 2165-2172. – DOI:10.3892/ol.2019.10576.
219. The value of Troponin as a Biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity / V. Sorodoc, O. Sirbu, C. Lionte, R.E. Haliga [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – № 12(8). – P. 1183. – DOI: 10.3390/life12081183.
220. Timm, K.N. The Role of AMPK Activation for Cardioprotection in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / K.N. Timm, D.J. Tyler // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2020. – № 34(2). – P. 255-269. – DOI:10.1007/s10557-020-06941-x.

221. Tornio, A. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update / A. Tornio, J.T. Backman // *Adv Pharmacol.* – 2018. – № 83. – P. 3-32. – DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.007.
222. Troponin I as a marker of doxorubicin induced cardiotoxicity / S. Polena, M. Shikara, S. Naik, F. Chouhdry, M. Sharma [et al.] // *Proc West Pharmacol Soc.* –2005. – № 48. – P. 142-144.
223. Tulsyan, S. The effect of ABCB1 polymorphisms on the outcome of breast cancer treatment / S. Tulsyan, R.D. Mittal, B. Mittal // *Pharmgenomics Pers Med.* –2016. – № 9. – P. 47-58. – DOI:10.2147/PGPM.S86672.
224. Udagawa, C. Pharmacogenetics for severe adverse drug reactions induced by molecular-targeted therapy / C. Udagawa, H. Zembutsu // *Cancer Sci.* – 2020. – № 111(10). – № 3445-3457. – DOI:10.1111/cas.14609.
225. Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice / M. Zhao, X.F. Ding, J.Y. Shen, X.P. Zhang [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2017. – № 18(1). – P. 15-26. – DOI:10.1631/jzus.B1600303.
226. Van der Weide, K. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism on Serum Concentration of Quetiapine in Psychiatric Patients / K. Van der Weide, J. van der Weide // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014. – № 34(2). – P. 256–260. – DOI:10.1097/jcp.0000000000000070.
227. Variation in RARG increases susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity in patient specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes / E. Christidi, H. Huang, S. Shafaattalab, A. Maillet [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10(1). – P. 10363. – DOI:10.1038/s41598-020-65979-x.
228. VEGF-B gene therapy inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by endothelial protection / M. Räsänen, J. Degerman, T.A. Nissinen, I. Miinalainen [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2016. – № 113(46). – P. 13144-13149. – DOI:10.1073/pnas.1616168113.
229. Vieira, A.F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers / A.F. Vieira, F. Schmitt // *Front Med (Lausanne).* –2018. – № 5. – P. 248. – DOI:10.3389/fmed.2018.00248.

230. Welch, J.S. Patterns of mutations in TP53 mutated AML / J.S. Welch // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2018. – № 31(4). – P. 379-383. – DOI: 10.1016/j.beha.2018.09.010.
231. Werk, A.N. Functional gene variants of CYP3A4 / A.N. Werk, I. Cascorbi // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – № 96(3). – P. 340-348. – DOI:10.1038/clpt.2014.129.
232. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (accessed July 9, 2019).
233. Yu, L.R. Doxorubicin Cardiotoxicity: Preclinical and Clinical Circulating Protein Markers / L.R. Yu, V.G. Desai // In: V.B. Patel, V.R. Preedy, R. Rajendram, (eds) *Biomarkers in Toxicology. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications.* Springer, Cham. – 2022. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-87225-0_44-1.
234. Zhao, L. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes / L. Zhao, B. Zhang // *Sci Rep.* – 2017. – № 7. – P. 44735. – DOI:10.1038/srep44735.
235. Zhao, N. Advances in delivery systems for doxorubicin / N. Zhao, M.C. Woodle, A.J. Mixson // *J Nanomed Nanotechnol.* – 2018. – № 9(5). – P. 519. – DOI:10.4172/2157-7439.1000519.
236. Zhou, Y. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg, V.M. Lauschke // *Clin Pharmacol Ther.* – 2017. – № 102(4). – P. 688-700. – DOI: 10.1002/cpt.690.