

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Коробкин Егор Александрович

**Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении
при хроническом лимфоцитарном лейкозе**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Осиков Михаил Владимирович

Челябинск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 14 |
| 1.1. Общая характеристика хронического лимфоцитарного лейкоза | 14 |
| 1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза | 15 |
| 1.2.1. Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза | 24 |
| 1.3. Остеодеструктивный синдром: общая характеристика, патогенез, роль редокс-статуса..... | 33 |
| 1.4. Особенности патогенеза снижения минеральной плотности кости при хроническом лимфоцитарном лейкозе | 42 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 48 |
| 2.1. Материалы исследования..... | 48 |
| 2.2. Методы исследования | 52 |
| 2.2.1. Клинические методы исследования | 52 |
| 2.2.2. Инструментальные методы исследования | 53 |
| 2.2.3. Иммунологические методы исследования | 53 |
| 2.2.4. Методы оценки ремоделирования костной ткани | 54 |
| 2.2.5. Биохимические методы исследования | 55 |
| 2.2.6. Морфологические методы исследования в костной ткани | 58 |
| 2.2.7. Статистические методы исследования..... | 59 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 61 |
| 3.1. Общая характеристика больных хроническим лимфоцитарным лейкозом | 61 |
| 3.2. Верификация остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом | 64 |

| | |
|---|-----|
| 3.3. Роль изменений ремоделирования костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом..... | 73 |
| 3.4. Показатели редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе | 77 |
| 3.4.1. Показатели редокс-статуса в костной ткани у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом..... | 77 |
| 3.4.2. Показатели редокс-статуса в сыворотке у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом..... | 80 |
| 3.5. Роль окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом..... | 89 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 97 |
| ВЫВОДЫ | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 115 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 122 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — наиболее распространенный лейкоз в западном полушарии [322]. В европейских странах заболеваемость ХЛЛ у мужчин в 2019 г. составила 6,92 на 100 тыс., в 2020 г. — 6,15, в 2021 г. — 6,49; у женщин — 2,81; 3,62; 3,62 на 100 тыс. соответственно [322]. В России заболеваемость ХЛЛ составила на 100 тыс. населения 2,64 в 2021 г., 2,58 — в 2022 г., 3,14 — в 2023 г.; медиана возраста на момент установления диагноза составила 68 лет [10, 11].

Переломы костей в результате снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с ХЛЛ являются одной из причин временной и постоянной утраты трудоспособности, инвалидизации, снижения качества жизни, удлинения сроков лечения, повышения смертности [241]. Согласно данным литературы, риск снижения МПК при ХЛЛ достигает 67% [235]. При этом выявляемость остеопороза при ХЛЛ составляет только 14,7%, а остеопении — 35% [236]. Патогенез снижения МПК при ХЛЛ изучен недостаточно, представлены неоднозначные данные о взаимодействиях между лимфоидными клетками при ХЛЛ и клетками костной ткани, сопровождающихся усилением резорбции костного матрикса; показано участие в этих процессах внутриклеточных сигнальных путей, цитокинов, факторов роста и окислительного стресса (ОС) [30, 86, 134, 306].

Степень разработанности темы исследования

При ХЛЛ формируется ОС в результате избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) и азота в условиях активации антиоксидантной защиты (АОЗ), что поддерживает злокачественный фенотип опухолевых лимфоцитов при ХЛЛ, способствует их выживанию и пролиферации в условиях воздействия

селективных факторов, в том числе противоопухолевой терапии [29, 188, 244, 273]. Несмотря на низкий уровень НАДФН-оксидазы 2-го типа, в частности ее каталитической субъединицы gp91phox, основными источниками АФК при ХЛЛ выступают митохондрии, количество которых увеличено в опухолевых клетках, они отличаются разобщением окисления и фосфорилирования в условиях нарушения метаболизма жирных кислот, высоким уровнем окислительного фосфорилирования, в том числе за счет дефицита белка TP53 и увеличения синтеза гемоксигеназы-1; повреждение самих митохондрий АФК создает порочный круг ОС при ХЛЛ [259, 302]. Снижение активности каталазы связано с SNP промотера rs1001179, определяет высокую концентрацию перекиси водорода, активацию сигнальных путей выживания опухолевых клеток, например, PI3K/AKT/mTOR [271, 314]. В клетках ХЛЛ за счет активации транскрипционных факторов, включая Nrf-2, NF-κB, FOXO, повышена экспрессия ферментов АОЗ: гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы-2, системы тиоредоксинов [108, 168]. ОС блокирует инактивацию факторов роста, способствует неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток, активирует сигнальные пути с участием AP-1, p53, HIF-1α, HIF-2α, MAPK, STAT-3, STAT-5 и др. [271, 323]. Представлены единичные сведения о редокс-статусе в костной ткани при ХЛЛ.

Снижение МПК при ХЛЛ является многофакторным процессом, происходит из-за нарушения ремоделирования костной ткани, преобладания процессов остеорезорбции над костеобразованием за счет взаимодействия клеток костной ткани, иммунной системы, сосудистой стенки, опухолевых лимфоцитов и дисрегуляции сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FOXO, RUNX2 и др. [30, 222]. Взаимодействие лейкемических клеток с повышенной экспрессией PTHrP, RANKL с клетками костной ткани, синтезирующими факторы роста, приводит к формированию порочного круга: избыточному разрушению костной ткани и пролиферации клеток опухоли [111]. Механизмом снижения МПК при ХЛЛ выступает ограничение образования костного матрикса остеобластами

и увеличение дифференцировки остеокластов из CD16⁺ при участии системы RANKL/RANK/OPG и провоспалительных цитокинов [12, 40, 346].

Имеются данные о роли ОС в патогенезе потери костной массы с участием факторов роста и активации внутриклеточных сигнальных путей [36, 292, 333]. ОС влияет на активность остеокластов и остеобластов с последующим снижением минерализации и потерей костной ткани; взаимосвязь редокс-статуса и ремоделирования костной ткани обеспечивается системой Nrf-2/НО-1 [222]. Ограничение дифференцировки остеобластов в условиях ОС при ХЛЛ при участии FGF-23, Nrf-2 с активацией MAPK, JNK, ERK1/2, NF-κB, увеличением соотношения RANKL/OPG приводит к смещению баланса ремоделирования костной ткани в сторону остеорезорбции [30, 285, 333]. Косвенным доказательством роли ОС в ремоделировании костной ткани являются эффекты антиоксидантов при остеопорозе [149]. В большинстве источников ОС рассматривается как механизм развития остеопороза, но не начальных изменений МПК, формирования остеопении.

Таким образом, патогенез снижения МПК при ХЛЛ до конца не ясен и может быть частью сложного комплекса событий, включая ОС, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективных диагностических и терапевтических подходов.

Цель и задачи исследования

Цель работы — исследовать роль изменений процессов свободнорадикального окисления в костной ткани в патогенезе остеопении у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом.

Задачи исследования:

1. Оценить изменения минеральной плотности костной ткани у больных ХЛЛ по данным остеоденситометрии и морфологического анализа костной ткани в динамике 6-месячного наблюдения; сопоставить наличие изменений минеральной плотности костной ткани с тяжестью течения ХЛЛ.

2. Исследовать у больных ХЛЛ в динамике 6-месячного наблюдения в сыворотке концентрацию ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, маркеров костного ремоделирования, в костной ткани — концентрацию матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9.

3. Исследовать редокс-статус в сыворотке и в костной ткани у больных ХЛЛ в динамике 6-месячного наблюдения по содержанию продуктов перекисного окисления липидов, продуктов окислительной модификации белков, резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса.

4. Изучить наличие и характер связи между показателями минеральной плотности костной ткани и показателями редокс-статуса в сыворотке и в костной ткани у больных ХЛЛ и признаками остеопении в динамике 6-месячного наблюдения.

5. Создать математические модели для расчета редокс-статуса в костной ткани на основании показателей редокс-статуса в сыворотке, расчета у больных ХЛЛ минеральной плотности костной ткани на старте исследования на основании оценки показателей редокс-статуса в сыворотке, оценки вероятности снижения минеральной плотности костной ткани через 6 месяцев по показателям костного метаболизма и редокс-статуса в сыворотке.

Научная новизна

Впервые показано, что у 28,9% больных ХЛЛ при установлении диагноза, у 31,6% — через 6 месяцев выявляется снижение МПК, соответствующее критериям остеопении (на старте исследования только в шейке бедренной кости, через 6 месяцев наблюдения — в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и в ее шейке); наличие остеопении сопряжено с увеличением в крови количества лимфоцитов, экспрессирующих антигены опухолевого клона, в сыворотке — активности ЛДГ, преобладанием пациентов со стадиями, согласно классификации Binet, В и С, назначением

полихимиотерапии. Убедительно продемонстрировано, что остеопения по данным остеоденситометрии у больных ХЛЛ проявляется, по результатам морфологического исследования костной ткани, снижением объема костной ткани, количества остеоцитов и остеобластов, увеличением количества остеокластов, истончением костных балок.

Впервые выявлено, что у больных ХЛЛ с остеопенией в сыворотке на старте исследования снижается концентрация ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличивается концентрация С-телопептида коллагена I типа, в костной ткани снижается концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и увеличивается концентрация матриксной металлопротеиназы-9; через 6 месяцев в сыворотке сохраняются низкие концентрации фосфора, общего витамина D, снижается концентрация тестостерона, прогрессирует снижение концентрации терминального С-пропептида проколлагена I типа и увеличение концентрации С-телопептида коллагена I типа.

Впервые установлено, что у больных ХЛЛ с признаками остеопении ОС в костной ткани проявляется накоплением первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта; ранних продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) нейтрального и основного характера, поздних продуктов нейтрального характера в спонтанном режиме детекции; ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера в металл-индуцированном режиме детекции; снижением резервно-адаптационного потенциала (РАП) и общего антиоксидантного статуса (ОАС). Впервые установлено, что у больных ХЛЛ с остеопенией ОС в сыворотке проявляется на старте исследования накоплением в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции — ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, снижением РАП и ОАС;

через 6 месяцев наблюдения зафиксирована эскалация указанных изменений редокс-статуса в сыворотке.

Впервые с использованием регрессионного анализа созданы математические модели для расчета вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ по концентрации в сыворотке фосфора и количеству в крови CD19⁺, CD43⁺ лимфоцитов (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024614288 от 21.02.2024); расчета вероятности возникновения остеопении на основании показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена в сыворотке на старте исследования (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024619167 от 22.04.2024); расчета редокс-статуса в костной ткани на основании показателей редокс-статуса в сыворотке (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024686756 от 12.11.2024); расчета МПК через 6 месяцев наблюдения на основании показателей редокс-статуса в сыворотке на старте исследования (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024687502 от 19.11.2024); расчета МПК на старте исследования на основании показателей редокс-статуса в сыворотке на старте исследования (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025615595 от 06.03.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования в клинических условиях получены новые фундаментальные знания о закономерностях изменений редокс-статуса у больных ХЛЛ с остеопенией на основании оценки содержания в костной ткани и в сыворотке продуктов ПОЛ, продуктов ОМБ, РАП и ОАС, что расширяет современные представления о патогенезе снижения МПК при ХЛЛ. Показано, что выраженность остеопении у больных ХЛЛ нарастает по мере накопления в костной ткани продуктов ПОЛ в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов ОМБ в спонтанном и в металл-индуцированном режимах детекции, снижения РАП и ОАС.

Практическую значимость имеют данные о том, что признаки остеопении наблюдаются у 28,9% больных ХЛЛ при постановке диагноза и нарастают в динамике 6-месячного наблюдения, сопряжены с тяжелым течением опухолевого процесса, назначением полихимиотерапии, снижением в сыворотке концентрации ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, концентрации терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличением концентрации С-телопептида коллагена I типа; в костной ткани снижением концентрации матриксной металлопротеиназы-2 и увеличением концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Полученные результаты математического моделирования вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ через 6 месяцев на основании концентрации в сыворотке показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена на старте исследования могут быть использованы в клинической практике. Представленные в работе результаты являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению патогенеза снижения МПК у больных ХЛЛ, разработки соответствующих диагностических критериев и терапевтических подходов.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы соответствует цели и задачам исследования, его проведение одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 3 от 10.04.2023, № 1 от 07.02.2025). Исследование выполнено в 2023–2025 гг. на 20 относительно здоровых мужчинах и 76 пациентах мужского пола в возрасте от 50 до 70 лет с установленным диагнозом ХЛЛ в гематологическом отделении ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», в Центральной научно-исследовательской лаборатории, на кафедре Патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Токио,

2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002, поправки от 2011 г.), с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Методы исследования, использованные в работе: клинические, инструментальные, иммунологические, иммуноферментного анализа, биохимические, морфологические, статистического анализа.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, выполнении клинических, лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке полученных данных, построении математических моделей, анализе полученных результатов, апробации результатов исследования, обобщении данных литературы, написании публикаций и самой работы.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных хроническим лимфоцитарным лейкозом остеопения сопряжена с тяжелым течением опухолевого процесса, соответствующими морфологическими признаками в костной ткани, показателями минерального обмена и костного метаболизма в сыворотке и в костной ткани в динамике 6-месячного наблюдения.

2. У больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и с признаками остеопении окислительный стресс в костной ткани и в сыворотке проявляется накоплением продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов окислительной модификации белков в спонтанном и в металл-индуцированном режимах детекции, снижением резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса.

3. У больных хроническим лимфоцитарным лейкозом признаки остеопении ассоциированы с показателями редокс-статуса в костной ткани; вероятность их возникновения через 6 месяцев наблюдения моделируется с использованием логистической регрессии на основании показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена в сыворотке на старте исследования.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры Патологии физиологии, кафедры Терапии Института дополнительного профессионального образования, Биохимии имени Р. И. Лифшица, научную работу кафедры Патологии физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, практическую работу гематологического отделения ГБУЗ ЧОКБ Минздрава Челябинской области.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология: пп. 2, 3, 6, 7, 10. Указанные пункты подтверждаются положениями, выносимыми на защиту, и полученными в ходе исследования данными.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 23.

Основные положения диссертации представлены на XII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заслуженного деятеля

науки РФ, профессора Д. А. Глубокова (Челябинск, 2023); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, «Молодые ученые — науке и практике XXI века» (Оренбург, 2024); XXX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2024); I Евразийском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2024); Всероссийском конгрессе с международным участием «Фундаментальные и клинические исследования в персонализированной медицине», посвященном 80-летию ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, 2024).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 3 работы в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России (из них 2 — в электронных изданиях), 3 — в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 4 — в материалах конференций, 4 — в иных изданиях, получено 5 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, изложения результатов собственного исследования, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 37 отечественных и 314 зарубежных источников литературы. Работа содержит 23 таблицы и 12 рисунков (включая 2 авторские схемы).

ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика хронического лимфоцитарного лейкоза

Хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из малых лимфоцитов — это В-клеточные опухоли из малых В-лимфоцитов, представляют одну нозологическую форму. При ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз ($5 \times 10^9/\text{л}$ и более моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при лимфоме из малых лимфоцитов выявляется поражение лимфатических узлов, селезенки, но содержание клональных В-клеток в крови $5 \times 10^9/\text{л}$ и менее, отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга [35]. ХЛЛ — это заболевание стареющих взрослых, часто начинается как относительно индолентное заболевание с длительным выживанием многих пациентов, что делает его самым распространенным лейкозом среди взрослых в западных странах. Заболевание возникает в результате разрастания одного CD5^+ В-лимфоцита, экспрессирующего низкие уровни одного типа легкой цепи поверхностного мембранного иммуноглобулина (smIg), а также CD79b^+ , CD20^+ и CD23^+ . Клинические последствия такого клонального роста очень разнообразны: некоторые пациенты умирают в течение 2–3 лет после постановки диагноза, другие живут десятилетиями, что обусловлено факторами, присущими лейкоцитарной В-клетке (генетические и эпигенетические изменения), и внешними факторами (активация сигнальных путей в тканевом микроокружении) [82].

В европейской популяции частота ХЛЛ растет с возрастом: от 3–4 случаев на 100 тыс. в год в возрасте 50–60 лет до 30 и выше — в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах —

69 лет; заболеваемость у мужчин в 2019 г. составила 6,92 на 100 тыс., в 2020 г. — 6,15, в 2021 г. — 6,49; у женщин, соответственно, 2,81; 3,62; 3,62 на 100 тыс. [71, 85, 141, 322]. В США в 2020 г. заболеваемость составляла 4,1 на 100 тыс., в 2021 г. — 4,3 на 100 тыс., в 2022 г. — 4,6 на 100 тыс. населения; в 2022 г. зарегистрировано 215 107 человек с ХЛЛ [163]. Прогнозируемая заболеваемость в США в 2024 г. составила 9,2 на 100 тыс. населения [269]. Статистические данные по ХЛЛ варьируют в зависимости от расы / этнической принадлежности: белые > афроамериканцы > латиноамериканцы > жители Азиатского/Тихоокеанского региона, а также от пола — примерно в два раза чаще у мужчин [82]. В 2021 г. зафиксированы различия между заболеваемостью ХЛЛ у мужчин (7,2 на 100 тыс. в год) и женщин (3,9 на 100 тыс. в год) [71].

В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 на 100 тыс., в 2018 г. — 2,94, в 2021 г. — 2,64, в 2022 г. — 2,58, в 2023 г. — 3,14; медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [10, 11, 35]. В Уральском федеральном округе, по данным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заболеваемость ХЛЛ в 2021 г. составила 2,41 на 100 тыс., в 2022 г. — 2,83, в 2023 г. — 3,24 [10, 11]. В Челябинской области заболеваемость ХЛЛ в 2021 г. составила 3,03 на 100 тыс., в 2022 г. — 3,69, в 2023 г. — 3,32 [10, 11].

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза

Этиология и патогенез ХЛЛ остаются недостаточно изученными. ХЛЛ в отличие от острого миелоидного и лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, напрямую связанных с поражением гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), незрелых клеток-предшественников, напрямую происходит от зрелых В-клеток [74, 169, 286]. Большинство больных с ХЛЛ

имеют предшествующий моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБЛ) — предлейкемическое состояние с бессимптомной пролиферацией клональных В-клеток и содержанием лимфоцитов в крови $5 \times 10^9/\text{л}$ и менее. Переход от МБЛ к ХЛЛ является поэтапным процессом, точный механизм которого остается неизвестным. Возможно, первые онкогенные события происходят еще в клетках-предшественниках или ГСК, поскольку ГСК от пациентов с ХЛЛ в экспериментах *in vivo* вызывают опухолевую трансформацию зрелых В-клеток, а онкогены, экспрессируемые в ГСК при ХЛЛ, включая гены-драйверы ХЛЛ, ускоряют инициацию ХЛЛ [90].

В этиологии лейкемии имеют определенное значение многочисленные генетические и экологические факторы [175]. Известна роль ионизирующего излучения в возникновении нескольких подтипов лейкемии; предыдущее воздействие химиотерапии, особенно алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы II, повышает риск развития лейкоза [65, 176]. Однако в большинстве источников связи воздействия ионизирующего излучения, онковирусов, таких как вирус Эпштейна — Барр и HLTV-1, с развитием ХЛЛ не выявлено. Возникновение ХЛЛ ассоциировано с перенесенным вирусным гепатитом С, опоясывающим герпесом, что, как полагают, связано с иммунодефицитом. ХЛЛ значительно реже встречается у лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции и гриппа [181, 287]. При пандемии COVID-19 сообщали о случаях возникновения ХЛЛ на фоне перенесенной пневмонии, что связывают с генерализованным воспалением и дисрегуляцией иммунного ответа с последующей пролиферацией В-клеток $CD5^+$ [87, 51, 119, 202, 325]. Приводят данные о роли пестицидов, гербицидов, фунгицидов, радона, бензола и формальдегида, метиленхлорида, перхлорэтилена и 1,1,1-трихлорэтана в возникновении ХЛЛ [211, 212, 322].

Риск развития ХЛЛ у ближайших родственников пациентов с данным заболеванием повышен в 2–8 раз [90]. Особое внимание уделяется генетическим аномалиям, выявляемым при цитогенетическом исследовании интерфазных ядер, соотношению между пролиферативной активностью и апоптозом, изменению

структуры и функции В-клеточного рецептора [7]. С использованием флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) выявлено, что у 15–20% больных ХЛЛ наблюдается трисомия 12-й пары хромосом (*tri12*), у 20–54% больных — делеция длинного плеча 13-й хромосомы (*del13q-*), у 15–20% пациентов — *del11q-*, у 4–12% больных — *del17q-* и/или мутация в гене *TP53* и др., выявляемость которых растет при рецидивах и клональной эволюции ХЛЛ до 30–40% [84, 169, 234, 257]. Установлен порядок частоты встречаемости соматических аномалий в клетках ХЛЛ: *del13q*, *tri12*, *del11q* и *del17p*. *Del13q* включает области *miR-15* и *miR-16*, которые негативно регулируют уровень экспрессии *Bcl-2*; *del17p* включает ген *TP53*, связана с быстро прогрессирующим течением, устойчивостью к химио- и иммунотерапии, плохим исходом; *del11q* включает ген *ATM*, опухолевый супрессор, участвующий в распознавании повреждения ДНК [196].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили, что для возникновения ХЛЛ имеют значение около 45 локусов, в основном расположенных в некодирующих областях генома: в активных промоторах или энхансерах, модифицирующих сайты связывания факторов транскрипции (*FOX*, *NFAT* и *TCF/LEF*), которые изменяют экспрессию более 30 генов транскрипционных факторов [90]. С исходом ХЛЛ связаны более 50 мутаций генов, включая *BIRC3*, *EGR2*, *MYD88*, *NOTCH1*, *NFKBIE*, *POT1*, *RPS15*, *SETD2*, *SF3B1*, *TP53* и *XPO1* [196]. Метаанализ GWAS выявил 31 однонуклеотидный полиморфизм (SNP), связанный с риском ХЛЛ [135, 329]. Сильные ассоциации обнаружены для SNP, расположенных в локусе *GRAMD1B* (11q24.1) (транспортер, опосредующий невезикулярный транспорт холестерина); *IRF8* (кодирует фактор транскрипции, который регулирует активацию, выживаемость В-клеток и др.).

На основе мутационного статуса экспрессируемых последовательностей вариабельной части тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV), особенностей клеточного происхождения, эпигенетики/генетики и клинического статуса с 1999 г. ХЛЛ классифицируют на мутированный (М-ХЛЛ) и немутированный (U-ХЛЛ). М-ХЛЛ встречается у 60–70% и имеет благоприятное течение, U-ХЛЛ — у 30–

40%, неблагоприятное течение [196]. При U-ХЛЛ наряду с естественным репертуаром антител доминирование IGHV1-69 свидетельствует о суперантигенном драйвере. При U-ХЛЛ и M-ХЛЛ активация опухолевых клеток аутоантигенами формирует динамический повторяющийся цикл, когда клетки, защищенные от апоптоза, перемещаются между кровью и тканями.

Показана роль эпигенетических изменений в масштабе генома при ХЛЛ, их важность подчеркивает клинический полиморфизм при ХЛЛ, несмотря на типичную морфологию и иммунофенотип [136]. Гендерные различия в заболеваемости ХЛЛ во многом обусловлены особенностями метилирования ДНК и локализацией дифференциально метилированных позиций по большей части на X-хромосоме, что способствует росту опухоли путем подавления апоптоза [4, 136]. При ХЛЛ в качестве эпигенетического предиктора тяжести (спленомегалия, гепатомегалия и лимфаденопатия) выступает высокая частота метилирования промотора гена *miR-129-2*; метилирование промотора гена *miR-708* повышает активность NF-κB-зависимого пути в клетках ХЛЛ [4, 243]. Полногеномные исследования метилома ДНК при ХЛЛ с использованием 450 тыс. массивов (n=490) позволили выделить три эпигенетических варианта (эпитипа): n-ХЛЛ (наивный, преимущественно U-ХЛЛ), i-ХЛЛ (промежуточный, смесь M-ХЛЛ и U-ХЛЛ), m-ХЛЛ (память-подобный, преимущественно U-ХЛЛ), а также выделить эпигенетически детерминированные кумулятивные митозы (epiSMIT) для дополнительного определения прогноза внутри эпитипов [136, 195].

При ХЛЛ выявлена регуляторная роль микроРНК (miRNA) в развитии, пролиферации и миграции В-клеток, передаче сигналов через BCR, активацию киназ MAPK/ERK, фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K / серин/треонинкиназы АКТ и NF-κB, также установлены некоторые miRNA в качестве молекулярных биомаркеров или терапевтических мишеней [91, 132, 137, 187]. Подчеркивается значение при ХЛЛ снижения экспрессии *miR-15a-5p* и *miR-16-5p* в результате делеции на хромосоме 13q14 с последующим повышением синтеза антиапоптотических белков Bcl-2 и Mcl-1 и снижением апоптоза В-клеток; высокая экспрессия *miR-155-5p* приводит к стимуляции BCR, а *miR-21-5p* —

к BCR-опосредованной передаче сигналов при участии MAPK/ERK. При ХЛЛ показана роль взаимодействия miRNA с новым типом РНК, кольцевыми РНК (circRNA), они продуцируются в результате обратного сплайсинга в пре-мРНК, имеют кольцевую структуру и ограничивают эффекты miRNA. Так, circ-CBFB взаимодействует с miR-607, повышает экспрессию FZD3, что приводит к активации пути Wnt/ β -катенина и прогрессированию ХЛЛ. В целом геномный ландшафт aberrаций при ХЛЛ, несмотря на свою неоднородность, может быть сгруппирован в несколько значимых сигнальных путей и связанных внутриклеточных процессов: BCR/NF- κ B (BIRC3, NFKBIE), NOTCH1, репарация ДНК (ATM, TP53), рибосомы и процессинг РНК (RPS15, SF3B1, XPO1), клеточный цикл и регулируемая клеточная гибель (Bcl-2) и др. [106, 251, 300].

При ХЛЛ многоступенчатый канцерогенез с участием рецепторов, транскрипционных факторов, экспрессии специфических генов приводит к появлению избыточного количества долгоживущих, слабопролиферирующих В-лимфоцитов в крови и тканях, их неопластической трансформации в клон лейкоэмических клеток [143, 213]. BCR-сигнальный путь играет критическую роль в патогенезе ХЛЛ. BCR состоит из мембранного иммуноглобулина, нековалентно связанного с гетеродимером из CD79 α (Ig α) и CD79 β (Ig β). В норме связывание антигена с BCR запускает сигнальный каскад, вызывая активацию клеточной пролиферации и дифференцировки [281]. BCR связан с сетью киназ и фосфатаз, которые регулируют и усиливают его активацию, запускают сигнальный каскад через фосфорилирование Ig α и Ig β киназами, Src-киназами с последующей активацией киназы Syk, тирозинкиназы Брутона (BTK) и фосфоинозитид-3-киназы, передачей сигнала на пути, важные для роста и выживания В-клеток, включая Akt, Jnk, Erk и NF- κ B [109, 281].

Клетки ХЛЛ экспрессируют ограниченный BCR-репертуар, включая антитела с квазиидентичными CDR3. Рестрикция BCR при ХЛЛ предполагает, что клетки могут распознавать сходные антигены *in vivo*, BCR клеток ХЛЛ имеет высокую реактивность к антигенам, проявляет аутореактивность и полиреактивность, способен к автономной сигнализации посредством

связывания независимо от лигандов. Ингибируя фармакологическими агентами (ингибиторы тирозинкиназы Брутона) BCR-зависимые пути, включая внутриклеточную сигнализацию и CXCL-12-индуцированную миграцию, можно перераспределять лейкоэмические клетки из тканей в кровь [275].

Высокий уровень активности NF-κB при ХЛЛ связан с прогрессированием заболевания за счет избыточной пролиферации, выживания опухолевых клеток, их лекарственной устойчивости и определяет NF-κB как потенциальную терапевтическую мишень [203]. Канонический путь активации NF-κB опосредован мембранными рецепторами, такими как BCR, TLR, активируется комплексом IκB-киназы (Ikk), приводит к фосфорилированию и последующей убиквитин-опосредованной протеасомной деградации ингибитора NF-κB (IκBs). Показана роль TLR9 в каноническом пути активации NF-κB при прогрессировании ХЛЛ, а также при устойчивости к химиотерапии [109, 153, 319]. Неканонический путь опосредован CD40 и BAFF из семейства TNF, при этом происходит разрушение комплекса TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3 — негативного регулятора сигнализации. MAP3K14, центральная активирующая киназа этого пути, вызывает фосфорилирование и протеасомный метаболизм p100, образование p52-содержащих димеров NF-κB. Белок p52 димеризуется с RelB и транслоцируется в ядро, где регулирует транскрипцию генов.

В патогенезе ХЛЛ имеет значение активация сигнального пути NOTCH1, включающего семейство трансмембранных рецепторов, четыре из которых присутствуют у человека: NOTCH1 — NOTCH4 [166]. В норме NOTCH активируется благодаря взаимодействию внеклеточного домена (NECD) и лиганда из семейства Delta-like (Dll-1, Dll-3, Dll-4) или Jagged (Jag-1, Jag-2). Это вызывает протеолитические расщепления под действием А-дезинтегрин и металлопротеиназ, в результате чего образуются три домена: NECD, трансмембранный NTMD, внутриклеточный NICD. Затем NICD связывается с фактором рекомбинантного сигнального связывающего белка для иммуноглобулина каппа J и позитивно регулирует транскрипцию генов. PEST-участок NICD распознается E3-убиквитин-лигазой и подвергается

протеасомной деградации. Активация NOTCH1 является ранним событием в патогенезе ХЛЛ и способствует возникновению аберрантных клеток, встречается у 10–15% пациентов, рассматривается в качестве драйвера инициации и прогрессирования, потенциального прогностического маркера ХЛЛ [90, 200, 245]. Большинство мутаций *NOTCH1* нарушает домен PEST (экзон 34), что приводит к избыточной транскрипции генов-мишеней NOTCH1 и активации NF-κB [110]. Мутации *NOTCH1* чаще встречаются при U-ХЛЛ.

В норме существует баланс между проапоптотическими (Bak и Bax), антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Mcl-1, Bcl-B и Bfl-1) факторами, Bhl3 белками (например, Bim и Puma) [60, 142, 305]. Клетки ХЛЛ постоянно гиперэкспрессируют Bcl-2, что делает его важной лекарственной мишенью. Del13q14, наиболее распространенная генетическая аномалия при ХЛЛ, встречается по меньшей мере в 40% случаев и приводит к дисрегуляции пути Bcl-2 при ХЛЛ. Связываясь со специфическими последовательностями на мРНК Bcl-2, miR-15 и miR-16 в норме ингибируют трансляцию белка Bcl-2 [258]. В случае del13q14 функция miR-15 и miR-16 утрачивается, трансляция мРНК Bcl-2 не ингибируется, уровень экспрессии Bcl-2 повышается, апоптоз предотвращается, выживаемость клеток ХЛЛ повышается. В настоящее время при ХЛЛ успешно применяются ингибиторы Bcl-2 (венетоклакс). Микроокружение клеток ХЛЛ, включая клетки-няньки моноцитарного происхождения (NLC), Т-клетки и стромальные клетки костного мозга, поддерживает длительную выживаемость и пролиферацию клеток, при отсутствии микроокружения *in vitro* клетки ХЛЛ быстро подвергаются апоптозу [337].

При ХЛЛ из-за делеции хромосом 17p и 11q, содержащих *TP53* и *ATM* соответственно, нарушается функция p53 — основного регулятора экспрессии генов клеточного цикла, репарации ДНК, апоптоза в ответ на повреждение ДНК [286]. Кроме этого, p53 участвует в регуляции метаболизма, аутофагии, ферроптоза, устойчивости к химиотерапии клеток ХЛЛ, реализации антиоксидантного статуса, иммунного и воспалительного ответа [96, 173, 178]. Изменения активности *TP53* и *ATM* связаны с отбором клонов опухолевых клеток,

клиническим полиморфизмом при ХЛЛ и являются мишенью для разработки новых терапевтических подходов.

Важным звеном активации рецепторов и внутриклеточных сигнальных путей при ХЛЛ выступают клетки гемопозиндуцирующего микроокружения в костном мозге, стромальные клетки в периферических органах иммунной системы (Т-клетки, стромальные клетки мезенхимального происхождения, NLC), клетки крови, их взаимные активирующие сигналы с клетками ХЛЛ. Последние синтезируют CCL3, CCL4, CCL17, CCL22 и другие хемоаттрактанты для клеток микроокружения, IL-1 β , IL-6 и IL-35, ингибирующих активность CD8⁺ и NK-клеток, способствующих дифференцировке Treg, Th17, макрофагов в M2 фенотип [88, 147]. За счет продукции IL-10 клетки ХЛЛ могут ингибировать дифференцировку и функцию Treg и Th17. От микроокружения клетки ХЛЛ получают механическую поддержку, активацию BCR с последующей активацией NF- κ B и ростовые сигналы: IL-4 (от Th2), IL-21 (от фолликулярных дендритных клеток), стромальный фактор 1- α и лимфоцитарные функциональные антигены-1 и -3, CXCR4, CXCL12, CXCL13 (от NLC и дендритных клеток), TGF- β ₁ и SDF-1 (от мезенхимальных стромальных клеток) [203]. IL-4 ингибирует апоптоз клеток ХЛЛ за счет увеличения экспрессии Bcl-2. NLC и дендритные клетки экспрессируют BAFF и APRIL, CD4⁺, CD40L. С помощью бикластерного анализа концентрации цитокинов в сыворотке при ХЛЛ выделены три кластера, связанные с прогнозом и прогрессированием заболевания: CL-1 (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL3, CCL4, CCL19, IL-5, IL-12, IFN- γ), CL-2 (TNF- α , IL-6, IL-8, GM-CSF), CL-3 (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-15, IL-17, IFN- α) [92, 120, 154]. Наихудший исход наблюдался при высоком уровне цитокинов CL-1 и низком — CL-2 или CL-3. Показана роль внеклеточных везикул, содержащих метаболиты, белки, РНК и ДНК, для перекрестного взаимодействия клеток ХЛЛ и микроокружения, прогрессирования, исхода опухоли и имеющих значение в диагностике, прогнозе и разработке новых методов лечения [122].

Дисфункция Т-клеточного звена, включая нарушение дифференцировки, пролиферации, цитотоксичности, формирования иммунных синапсов, является

характерным признаком ХЛЛ [157, 337]. При ХЛЛ имеет значение преобладание эффектов и количества Th2, Treg (в том числе FOXP3⁺Treg, экспрессирующих Tbet, GATA-3 и ROR γ t) и Tfh (фолликулярных Т-хелперов), последних за счет Tfh-Th2 (CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁻) и Tfh-Th17 (CXCR5⁺CCR6⁺) [133]. Быстрое прогрессирование и худший прогноз при ХЛЛ ассоциированы с увеличением количества Treg и экспрессией IL-10 TGF- β [254]. У больных с ХЛЛ увеличено количество Th17 и концентрация IL-17 (преимущественно IL-17F) в крови, селезенке, что коррелирует с благоприятным прогнозом, характерным для большинства пациентов с ХЛЛ, и подтверждается отрицательной связью с экспрессией CD38⁺ и ZAP-70; показано участие Th17 в патогенезе аутоиммунной цитопении при ХЛЛ, и установлена обратная корреляция между содержанием в крови Th17 и iNKT клеток [133, 197].

Одним из факторов, вызывающих активацию различных внутриклеточных сигнальных путей выживания при ХЛЛ, как и при других лейкозах, является окислительный стресс [244]. В частности, p53 регулирует синтез глутатионпероксидазы и альдегиддегидрогеназы-4, активность сестринов, глутаминазы-2 и TIGAR, повышает чувствительность опухолевых клеток к продуктам пероксидации липидов путем подавления SLC7A11, компонента антипортера цистеина/глутамата, ингибирования поглощения цистеина и синтеза глутатиона, связывания антиоксидантного фактора транскрипции Nrf-2 [284]. p53- и ATM-дефектные клетки ХЛЛ имеют повышенную чувствительность к прооксидантам, снижение уровня глутатион-зависимых антиоксидантов и другие признаки окислительного стресса [52, 317].

1.2.1. Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза

Окислительный стресс — это следствие дисбаланса между системами генерации активных форм кислорода и азота и системами антиоксидантной защиты, что вызывает повреждение и гибель клеток, нарушение функции тканей и органов. Изменения редокс-статуса могут участвовать в возникновении, способствовать развитию, тесно связаны с лечением и прогнозом лейкозов. АФК и окислительный стресс совместно с фосфорилированием белков поддерживают злокачественный фенотип клеток при ХЛЛ [244]. Повышение уровня биомаркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид, имеет прогностическую значимость у больных ХЛЛ с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями [238, 303].

АФК включают кислородсодержащие радикалы, такие как супероксид-анион ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный (OH^{\cdot}), гидропероксильный радикал (OOH^{\cdot}), а также нерадикальные формы, такие как перекись водорода, синглетный кислород и др. [260, 270]. Реактогенными являются и активные формы азота: оксид азота (NO^{\cdot}) и пероксинитрит ($ONOO^-$). Большая часть АФК производится ферментами митохондриальной дыхательной цепи, комплексом НАДФН-оксидазы, ферментами эндоплазматической сети и пероксисом. АФК, образующиеся в результате метаболизма и обычно считающиеся патогенными из-за их реактогенности по отношению к белкам, липидам и ДНК, в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших факторов клеточной сигнализации и регуляции метаболизма в физиологических и патологических условиях [223, 246]. АФК участвуют в пролиферации, гибели клеток, поддерживают внутриклеточный гомеостаз. Ферменты АОЗ включают супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу (ГПО) и сопряженные с ней глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также гемоксигеназу-1 (НО-1), тиоредоксины, тиоредоксинредуктазу и др. [249,

263]. Субстратом для СОД выступает $O_2^{\bullet-}$, и она представлена в виде трех изоформ: внутриклеточной СОД-1, или Cu/Zn-СОД, митохондриальной СОД-2, или Mn-СОД, а также СОД-3, или экстрацеллюлярной [130].

Окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза ГСК. ГСК чувствительны к изменениям уровня АФК, поскольку их жизнедеятельность протекает (в отличие от других клеток) в закрытой среде с низким окислительным потенциалом. Концентрация АФК определяет их эффекты в отношении ГСК: низкие уровни АФК поддерживают ГСК в фазе покоя за счет регуляции активности молекул адгезии в микросреде; умеренные концентрации АФК активируют пролиферацию ГСК за счет регуляции активности компонентов клеточного цикла; высокие уровни АФК повреждают белки, нуклеопротеины, липиды, нарушают метаболический статус, ускоряют старение и индуцируют гибель ГСК [76, 259].

При ХЛЛ зафиксирован окислительный стресс с системным избытком АФК и нарушением эффективности АОЗ [29, 306]. Более высокий уровень окислительного стресса при ХЛЛ обнаружен у женщин по сравнению с мужчинами [224]. Особенностью генерации АФК в клетках ХЛЛ является низкий уровень НАДФН-оксидазы 2-го типа, в частности ее каталитической субъединицы gp91phox, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования [52, 259]. Увеличение числа копий и повреждение митохондриальной ДНК ассоциировано с увеличением генерации АФК при ХЛЛ, резистентностью к терапии ингибиторами тирозинкиназы [161, 188]. Избыточное окислительное фосфорилирование в митохондриях в условиях метаболической перестройки с угнетением гликолиза (в отличие от большинства злокачественных клеток) рассматривается как важнейший процесс выживания и самообновления клеток ХЛЛ [189, 274]. В опухолевых клетках при ХЛЛ увеличено количество митохондрий, окислительное фосфорилирование и генерация АФК, указанные изменения могут быть связаны с дефицитом белка TP53 и увеличением синтеза фермента HO-1, который, помимо функции антиоксиданта, способствует митохондриогенезу,

активации дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая таким образом порочный круг окислительного стресса при ХЛЛ [188, 302].

Данные об АОЗ в клетках ХЛЛ являются неоднозначными, но большинство авторов констатируют повышение экспрессии NO-1, ферментов биосинтеза и рециркуляции глутатиона, СОД-2, системы тиоредоксина и снижение экспрессии каталазы [81, 168, 225, 271]. Снижение активности каталазы в клетках ХЛЛ определяет высокую концентрацию перекиси водорода, что имеет значение в активации сигнальных путей выживания опухолевых клеток при ХЛЛ, например PI3K/AKT/mTOR [271]. Имеются данные о повышении активности каталазы в клетках ХЛЛ, связанном с SNP промотера rs1001179 [314]. Еще один митохондриальный путь генерации АФК при ХЛЛ — это метаболизм жирных кислот. STAT3 повышает уровень липопротеиновой липазы, нарушая метаболизм жирных кислот в клетках ХЛЛ, производство АФК в митохондриях. Повышение активности компонентов АОЗ в клетках ХЛЛ происходит как следствие активации транскрипционных факторов, включая Nrf-2, NF-κB, FOXO, что обусловлено как окислительным стрессом, так и фосфорилированием [108, 248].

Роль окислительного стресса в канцерогенезе включает регуляцию сигнальных путей пролиферации и гибели клеток и, как следствие, выживания и избыточного накопления опухолевых клеток; участие в индукции и поддержании хронического воспалительного процесса, воспалительной микросреды опухоли и локальной и системной иммуносупрессии; обеспечение межклеточной и внутриклеточной коммуникации продуктами окислительного стресса; повышение генетической нестабильности путем разрушения ДНК и гистонов и другие факторы [45, 83, 108]. Избыточная генерация АФК в опухолевых клетках лежит в основе опухолевой прогрессии, может повреждать структуру и нарушать функцию практически всех биомолекул, поэтому в опухолевых клетках повышено содержание ферментов АОЗ [80, 97, 186]. Так, при ХЛЛ избыток АФК и накопление гидроперекисей липидов инициируют ферроптоз опухолевых клеток [39, 155]. При окислительном стрессе происходит активация транскрипционных факторов, включая NF-κB, ядерный дыхательный

фактор-1 (Nrf-1), Nrf-2, Nrf-3, активирующий протеин-1 (AP-1), p53, гипоксия-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α), γ -рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), PI3K, митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), трансдуктор сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT-3), STAT-5 и др. Активация связанных с окислительным стрессом транскрипционных факторов может влиять на экспрессию более 500 различных генов, включая факторы роста, их сигнальные пути, воспалительные цитокины, хемокины, регуляторы клеточного цикла, противовоспалительные молекулы и т. д. [271].

Несколько ключевых механизмов обеспечивают участие АФК в поддержании жизнеспособности опухолевых стволовых клеток (рисунок 1).

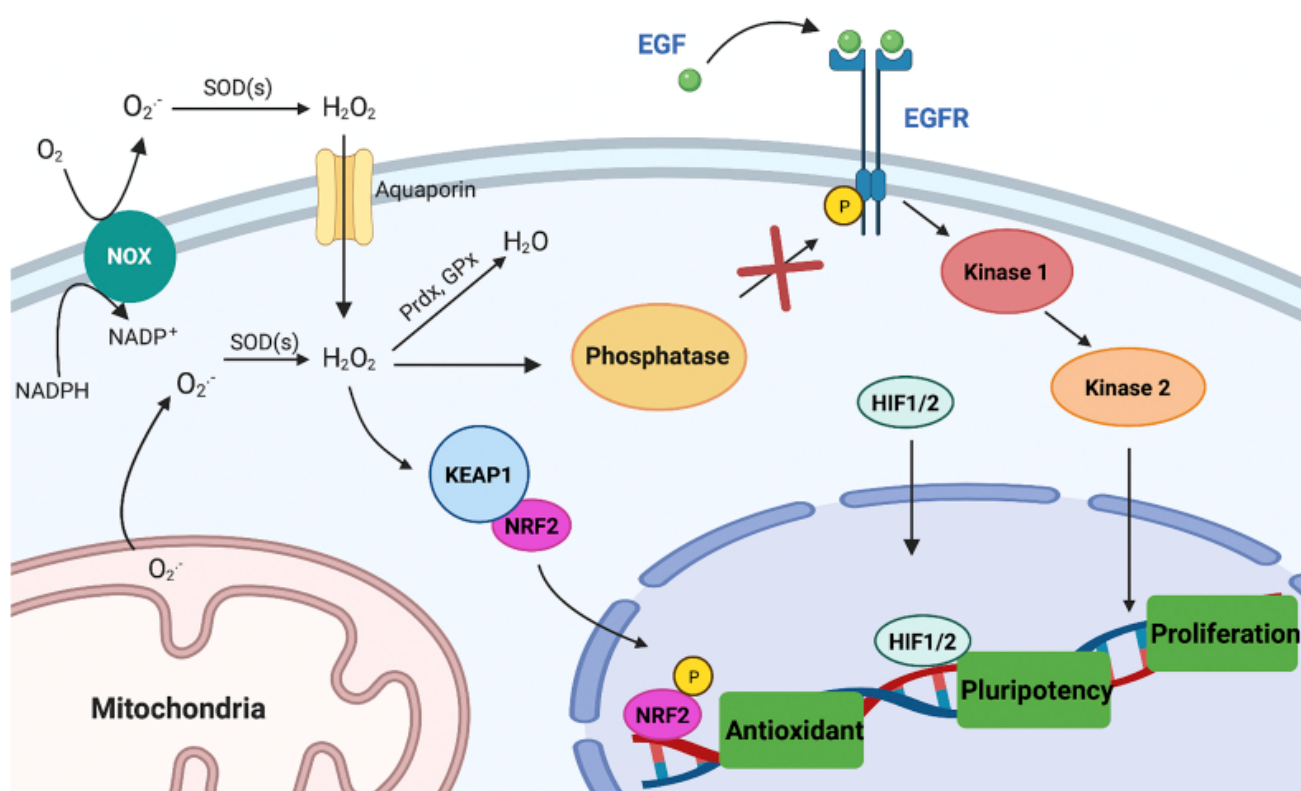


Рисунок 1 — Основные источники и предполагаемая роль АФК в канцерогенезе (по [323])

Во-первых, АФК обратимо инактивируют тирозинфосфатазы, которые катализируют фосфорилирование белков после взаимодействия с мембранными рецепторами факторов роста, включая эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов [323]. Это способствует неконтролируемой пролиферации,

характерной для опухолевых клеток. Во-вторых, в условиях окислительного стресса происходит активация ряда внутриклеточных сигнальных путей с участием Nrf-2, NF-κB, FOXO, HIF-1α и HIF-2α.

Nrf-2 — ключевой фактор транскрипции, который в ответ на окислительный стресс вызывает экспрессию белков, участвующих в АОЗ [160]. Экспрессия Nrf-2 регулируется редокс-статусом клетки и посттрансляционными модификациями, включая фосфорилирование, белок-белковые взаимодействия, эффекты микроРНК [228]. Связь Nrf-2 с адаптерным белком Keap1 обеспечивает его протеасомную деградацию путем взаимодействия с лигазой Cullin-3, запуск транскрипции генов АОЗ обеспечивает свободный от Keap1 Nrf-2 путем взаимодействия с областью генома антиоксидантного ответа [62]. Keap1 подвергается конформации и высвобождает Nrf-2 при окислительном стрессе за счет взаимодействия АФК с цистеиновыми остатками. Протеины p21 и p62 напрямую взаимодействуют с Keap1 и освобождают Nrf-2 [185]. Фосфорилирование отдельных доменов Nrf-2 протеинкиназами: протеинкиназа С (PKC), киназа-3-гликогенсинтазы (GSK3), АМР-киназа, циклин-зависимая киназа-5 и др. — вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/Keap1 [253].

При ХЛЛ наблюдается гиперэкспрессия Nrf-2, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окислительному стрессу и противоопухолевой терапии, а применение агентов, блокирующих Nrf-2-зависимую сигнализацию, оказывает цитотоксическое действие [125, 229, 248]. Nrf-2-зависимый стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках ХЛЛ экспрессию генов HO-1, каталазы, ГПО и СОД. В частности, активация Nrf-2 в ответ на генерацию АФК в митохондриях увеличивает синтез восстановленного глутатиона, HO-1 и биогенез митохондрий, поврежденных при окислительном стрессе, восстанавливая таким образом энергетический метаболизм [351]. При ХЛЛ гиперактивация Nrf-2 обусловлена изменением активности PKC и GSK3, причем первая вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/Keap1, а вторая способствует взаимодействию с лигазой Cullin-3, что приводит к Keap1-независимой протеасомной деградации Nrf-2 [41, 160, 231].

Вышеперечисленное позволяет рассматривать PKC и GSK3 как потенциальные терапевтические мишени при ХЛЛ, регулирующие транскрипционную активность генов АОЗ при окислительном стрессе.

Выявлено перекрестное взаимодействие путей сигнализации, зависимых от Nrf-2 и NF-κB, которое способствует экспрессии HO-1 и НАДФН-хиноноксидоредуктазы [206]. NF-κB повышает экспрессию генов СОД-2, тиоредоксина-1 и тиоредоксина-2 [204, 244]. Окислительный стресс в дополнение к фосфорилированию является фактором регуляции активности NF-κB и зависимых внутриклеточных сигнальных путей при канцерогенезе [104, 205]. АФК напрямую окисляют остатки цистеина Cys62 в p50, препятствуя ее связи с ДНК, или опосредованно через комплекс киназы IκB (IKK). В зависимости от концентрации АФК активность IKK может снижаться или повышаться за счет окисления Cys179 при избытке АФК или Cys54 и Cys347 соответственно. Кроме того, активация NF-κB АФК может быть опосредована фосфорилированием без протеасомной деградации IκBα.

Аномальная активация NF-κB с соответствующими транскрипционными факторами имеет значение в возникновении опухолей из В-клеток [230]. В опухолевых клетках при ХЛЛ экспрессия и активность NF-κB всегда повышены, что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию [64]. Активация NF-κB при ХЛЛ опосредована TLR, CD40, BAFF-R, антигеном созревания В-клеток, трансмембранным активатором и интерактором циклофилина при участии протеинкиназы Брутона и др. [43]. Повышение активности генов-мишеней NF-κB ассоциировано с длительностью жизни, пролиферацией, хемотаксисом и лекарственной устойчивостью клеток ХЛЛ [64].

Семейство белков FOXO участвует в дифференцировке клеток, остановке клеточного цикла, старении и апоптозе, антиоксидантной защите [127, 140]. FOXO рассматривают как опухолевые супрессоры при гемобластозах [103, 183]. При окислительном стрессе и невысокой концентрации АФК FOXO за счет посттрансляционных изменений повышают экспрессию ферментов АОЗ: СОД-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и пероксиредоксина-5 [63].

Избыточное содержание АФК в клетке нарушает функцию FOXO и подавляет ее транскрипционную активность. Ацетилирование FOXO при окислительном стрессе по остаткам лизина, а также убиквитинирование ослабляет связывание FOXO с ДНК. Противоопухолевая активность FOXO реализуется за счет подавления лиганда контрольной точки гибели-1 и активации НК-клеток [128]. Активность FOXO, особенно FOXO3a, снижена при ХЛЛ, что существенно повышает выживаемость опухолевых клеток [126, 178]. Несмотря на ингибирование FOXO3a в клетках ХЛЛ, содержание в них ферментов АОЗ не снижается, а даже выше, чем в нормальных В-лимфоцитах, что связано с активацией других транскрипционных факторов.

При злокачественных опухолях и ХЛЛ чрезмерная экспрессия HIF-1 α связана с агрессивным поведением раковых клеток, прогрессией заболевания и коррелирует с низкой выживаемостью пациентов [118, 283, 316, 323]. Опухолевые клетки реагируют на низкий уровень кислорода накоплением HIF-1 α за счет снижения эффектов пропилгидроксилазы, взаимодействия с фактором Гиппеля — Линдау и ограничения протеасомного убиквитинирования HIF-1 α , что приводит к активации ангиогенеза, метаболизма глюкозы, пролиферации/жизнеспособности клеток, взаимодействия с микроокружением, инвазии, метастазирования опухолевых клеток и коррелирует с низкой выживаемостью пациентов [237]. Гиперпродукция HIF-1 α в опухолевых клетках обусловлена не только гипоксией в микросреде опухоли, но и содержанием АФК и АОЗ: супероксид-анион и перекись повышают содержание HIF-1 α за счет блокады пропилгидроксилазы, а глутатионпероксидаза или каталаза, но не СОД снижают накопление HIF-1 α при гипоксии, что позволяет использовать соединения на основе глутатиона и других антиоксидантов для подавления жизнеспособности опухолевых клеток [61, 252]. При ХЛЛ высокое содержание HIF-1 α в опухолевых лимфоцитах также связано с избытком АФК за счет дисфункции митохондрий, ингибирующей активностью miR-155 по отношению к фактору Гиппеля — Линдау, мутациями гена *TP53*, взаимодействием с клетками

микроокружения через ось CXCL12/CXCR4 [180, 223, 265, 283]. В клетках ХЛЛ избыток HIF-1 α активирует антиапоптотический белок BAG-3 [54].

Решающую роль в биосинтезе восстановленного глутатиона в клетках ХЛЛ играет стромальная микросреда опухоли как источник цистеина, поступающего через транспортер аланин-серин-цистеин (ASC) (рисунок 2) [220].

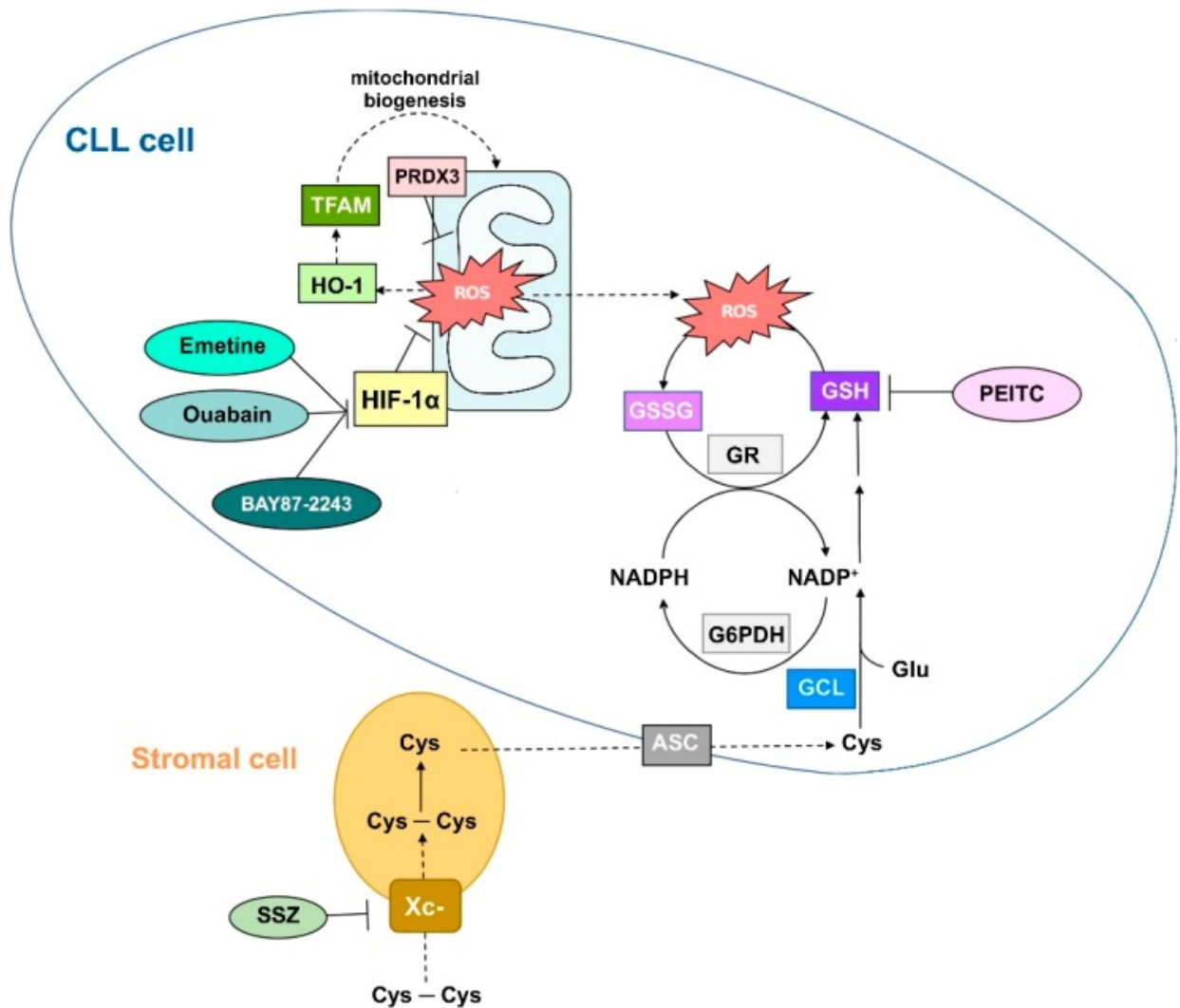


Рисунок 2 — Роль компонентов редокс-статуса в клетках ХЛЛ (по [220])

Контакт клеток ХЛЛ со стромальными клетками вызывает экспрессию пероксиродоксина 3 (PRDX3) в митохондриях и ограничение синтеза АФК. При этом сам HIF-1 α снижает генерацию АФК и окислительный стресс за счет ограничения активности митохондриального комплекса I, вызывая транскрипцию микроРНК, которые подавляют экспрессию белка ISCU1/2 и повышают — NDUFA4L2, тем самым снижая потребление O₂ [1, 100, 321]. Эффект Варбурга,

характерный для опухолевых клеток, не только обеспечивает им высокую скорость образования АТФ, но также и шунтирование метаболитов гликолиза в пентозофосфатный цикл для синтеза НАДФН и антиоксидантов глутатиона, тиоредоксина, пероксиредоксина, а также активации Nrf-2-зависимых путей [229].

Установленная патогенетическая роль окислительного стресса при ХЛЛ ставит вопрос о возможности применения молекулярно-таргетной терапии, ориентированной на АФК. В настоящее время позиция повсеместного, в том числе при опухолях, применения антиоксидантов утратила свое значение, более того, их бесконтрольное применение может иметь пагубные последствия для организма и рассматривается как антиоксидантный стресс [49, 105, 239, 261]. Полагают, что применение антиоксидантов ограничивает регуляторную роль АФК в клеточных процессах, зачастую поддерживая канцерогенез или предотвращая гибель опухолевых клеток [50, 78, 279]. В то же время в опухолевых клетках как одно из проявлений аллостаза наблюдается редокс-статус на новом уровне, обеспечивающий их жизнедеятельность, безудержный рост, пролиферацию, отмену апоптоза, устойчивость к противоопухолевой терапии, эндогенным факторам противоопухолевой защиты, эволюцию злокачественной опухоли в целом.

Внимание сосредоточено на агентах, вызывающих накопление АФК в опухолевых клетках и истощение в них резервов системы АОЗ. В частности, брусатол, галофугинон, K67 вызывают деградацию Nrf-2, повышают чувствительность клеток ХЛЛ к химиотерапии [58, 167]. Противоопухолевый препарат митомицин С использует Nrf-2-зависимые клеточные продукты для повышения своей биоактивности [59]. Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, используемый при лечении ХЛЛ, вызывает выработку АФК механизмами, которые полностью не изучены, и приводит к ингибированию фосфатаз, включая регуляторы сигнализации В-клеточных рецепторов SHP-1 и SHIP1. Ингибитор Vcl-2 венетоклакс вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/Keap1, убиквитинирование и протеасомную деградацию Nrf-2, что способствует срыву АОЗ клеток ХЛЛ [264, 278, 332]. При ХЛЛ

на доклиническом этапе показана эффективность низкомолекулярного ингибитора глутаминазы-1 СВ-839, который нарушает синтез глутамина и препятствует утилизации АФК [240]. При ХЛЛ возможно применение соединений, вызывающих избыточное накопление АФК и истощение ферментов АОЗ: эллаговой кислоты и акацетина, индуцирующих образование АФК, 2-метоксиэстрадиола и β -фенилэтилизотиоцианата, ингибирующего СОД и снижающего уровень восстановленного глутатиона соответственно [191, 271, 291]. Производные оридонина в клетках ХЛЛ действуют как прооксиданты при активации НАДФН-хиноноксидоредуктазы-1 [206]. В качестве ингибиторов NIF-1 α в клетках ХЛЛ могут выступать сердечный гликозид убаин, эметин, селективный ингибитор NIF-1 α ВАУ87-2243 [223]. β -фенилэтилизотиоцианат (PEITC) в клетках ХЛЛ может вызывать быстрое истощение содержания глутатиона [210].

Таким образом, окислительный стресс при ХЛЛ выступает в роли нового ключевого механизма, поддерживающего выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток. Избыточная генерация АФК при ХЛЛ (в отличие от других опухолей) происходит преимущественно в митохондриях, негативные эффекты АФК ограничиваются избыточной активностью факторов АОЗ, экспрессия которых находится под контролем Nrf-2, NF- κ B, FOXO и др. Роль окислительного стресса в регуляции активности транскрипционных факторов при ХЛЛ требует дальнейшего изучения для более точного определения его роли в патогенезе и разработки новых молекулярно-таргетных терапевтических подходов при ХЛЛ, основанных на регуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

1.3. Остеодеструктивный синдром: общая характеристика, патогенез, роль редокс-статуса

ХЛЛ характеризуется развитием ряда осложнений и значимой коморбидностью. К числу основных относят инфекционные, сердечно-

сосудистые заболевания, нарушение функции щитовидной железы, гиперплазию предстательной железы у мужчин, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и остеодеструктивный синдром, в том числе остеопороз [289].

Остеопороз — это системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, повышением хрупкости кости и склонностью к переломам. В настоящее время остеопороз рассматривается как заболевание, связанное с глубокими метаболическими изменениями в костях, изменениями гомеостаза всего организма. Достигнут значительный прогресс в определении этого заболевания, понимании патогенеза, связи между низкой минеральной плотностью костной ткани и риском переломов, важности определения МПК и показателя Т при остеоденситометрии [164, 296].

Первичный остеопороз как самостоятельное заболевание без выявленной другой причины снижения МПК занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный, I типа) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет. Сенильный остеопороз (II типа) развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Вторичный остеопороз (5% у женщин и 20% у мужчин) возникает вследствие различных заболеваний, приема лекарственных средств.

Ремоделирование костей реализуется остеоцитами, остеобластами, остеокластами и состоит из пяти фаз: активации, резорбции, реверсии, формирования и минерализации костной ткани [99, 134, 338]. Остеобласты происходят из мезенхимальных клеток костного мозга, формируют новую кость и инициируют резорбцию кости. Остеокласты происходят из гемопоэтических предшественников, участвуют в резорбции. Ремоделирование обеспечивается межклеточными взаимодействиями в костной, иммунной (Т-клетки, дендритные) и сосудистой (эндотелиоциты, гладкие миоциты) системах при участии сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, паракринных регуляторов (цитокины, факторы роста, простагландины) и гормонов (паратиреоидный,

кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, глюкокортикоиды, гормон роста, половые гормоны) [219].

Остеоциты и остеобласты, Т-клетки, эндотелиоциты выделяют рецепторный активатор лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL), который необходим для остеокластогенеза. Остеобласты, дендритные клетки, эндотелиоциты, гладкие миоциты вырабатывают остеопротегерин (OPG), растворимый рецептор для RANKL, связывая этот лиганд, он ингибирует остеокластогенез. Парацитовидный гормон (PTH), TNF- α и простагландин E2 (PGE2) повышают экспрессию RANKL [2, 293]. Хемоаттрактантами для привлечения предшественников остеокластов к месту ремоделирования являются M-CSF, хемоаттрактантный белок моноцитов-1, выделяемые остеобластами в ответ на TNF- α и IL-1 β [72, 198].

Основными регуляторами пролиферации и дифференцировки остеобластов выступают фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), костные морфогенетические белки (BMP), сигнальный путь Wnt [338]. Внутриклеточный путь сигнализации Wnt/ β -катенин с преимущественным участием Wnt10a, Wnt10b и Wnt6 регулирует дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты и ингибирует адипогенез, является терапевтической мишенью для увеличения массы и прочности костей, снижения риска переломов [342, 350]. Остеоциты регулируют ремоделирование костей, вырабатывая ингибитор Wnt-сигнального пути склеростин и подавляя дифференциацию остеобластов. Склеростин регулирует экспрессию специфических белков в остеоцитах: RANKL, OPG, DMP1 и, возможно, FGF-23; механическая нагрузка снижает уровень склеростина, активирует Wnt-каноническую сигнализацию и образование костной ткани [281, 348]. Передача сигнала от рецепторов Wnt при участии корцепторов LRP5/LRP6 и G-белков приводит к активации транскрипционного фактора RUNX2, он, в свою очередь, регулирует экспрессию белка Sp7 — ключевого фактора транскрипции для дифференциации остеобластов, повышает экспрессию в них генов рецепторов фактора роста фибробластов 2 (FGFR-2) и FGFR-3, генов белков костного

матрикса *Colla1*, *Colla2*, *Spp1*, *Ibsp*, остеокальцина [172]. Уровень остеокальцина в крови часто используется в клинической практике как маркер ремоделирования костей и прогнозирования риска переломов [216].

Костный морфогенетический белок (ВМР)-2 принадлежит к суперсемейству TGF- β и индуцирует каноническую сигнализацию Smad и неканонические пути, активируя каскады MAPK через Smad и остеогенные гены, стимулирует остеогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток, минерализацию остеоида остеобластами [66, 144]. Наряду с этим ВМР-2 участвует в катаболизме костной ткани за счет активации остеокластов и поддержания оптимального баланса между резорбцией и образованием кости.

В регуляции функции остеобластов имеет значение транскрипционный фактор FOXO [312]. У предшественников остеобластов FOXO ингибируют сигнализацию Wnt и образование костей, одновременно увеличивая экспрессию остеопротегерина в линии остеобластов и уменьшая резорбцию костей остеокластами. В то же время в мезенхимальных клетках повышение экспрессии FOXO стимулирует экспрессию остеогенных маркеров, таких как RUNX2 и остеокальцин, их дифференцировку в остеобласты, а снижение уровня FOXO1 угнетает синтез RUNX2, коллагена I типа, остеокальцина и MMP13, минерализацию кости [307].

Остеокласты — основные клетки ремоделирования костной ткани, образуются путем слияния предшественников моноцитов в присутствии колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1) и RANKL; существует гипотеза их происхождения из самостоятельных клеток-предшественников [215]. Регуляторами остеокластогенеза, дифференцировки остеокластов, экспрессии RANKL и OPG выступают PU.1, CSF-M, ССААТ/энхансер-связывающий белок- α (С/EBP- α), катепсин К, RANK, ядерный фактор активированных Т-клеток (NFATc1), факторы транскрипции MITF, c-Fos и др. [256]. RANKL — агонист RANK, присутствует в связанной с мембранами и растворимой формах, последняя из которых образуется в результате протеолитического расщепления эктодомена металлопротеиназами и менее активна, обеспечивает остеокластогенез

в физиологических условиях и при патологии [1, 247]. OPG, плейотропный член суперсемейства рецепторов TNF11B (TNFRSF11B), ингибирует образование остеокластов и резорбцию костей, блокируя взаимодействие RANKL — RANK, наибольшее значение имеют паракринные эффекты OPG, синтезируемого *in situ*, а не поступающего из кровотока [280, 313]. Роль остеооптина в ремоделировании костей реализуется за счет активации CD44⁺ и $\alpha\nu\beta 3$, последующей стимуляции остеокластогенеза, образования подосом, подвижности остеокластов [57, 218]. Показана роль ряда микроРНК, в частности, miR-23a и miR21, в остеокластогенезе и балансе оси остеобласт — остеокласт — макрофаг, в том числе при прогрессировании остеопороза [124, 304].

При превалировании образованной остеобластами новой костной ткани над резорбируемой остеокластами происходит ее потеря. Усиленная резорбция костной ткани приводит к оттоку кальция во внеклеточную жидкость, что усугубляет потери костной ткани. Ускоренная потеря костной массы независимо от возраста и эстрогенного статуса может быть обусловлена дефицитом витамина D, гиперпаратиреозом, гиперкортизолизмом, гипертиреозом, анорексией, воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит и др.), заболеваниями ЖКТ (хронические заболевания печени, целиакия, воспалительные заболевания кишечника), дисциркуляцией плазматических клеток (множественная миелома), хроническими заболеваниями почек, лекарственными препаратами (стероиды, противосудорожные препараты, гепарин, витамин А, петлевые диуретики и селективные ингибиторы серотониновых рецепторов) и другими факторами [297].

Воспалительный процесс и аутокоиды играют особую роль в дисрегуляции метаболизма костной ткани [293]. TNF- α по сравнению с другими аутокоидами оказывает самое значительное влияние на резорбцию костей [46, 339]. TNF- α и IL-1 β стимулируют активность зрелых остеокластов и синтез M-CSF и MCP-1 для хемотаксиса предшественников остеокластов; при воспалении TNF- α синергично с IL-1 β способствует системной выработке RANKL не только остеобластами, но и лимфоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами; IL-1 α

индуцирует синтез PGE2 остеобластами, оба косвенно активируют остеокластогенез. IL-6, как и другие провоспалительные цитокины, действует на остеобласты и Т-лимфоциты, увеличивая синтез RANKL, PGE2 и резорбцию костей [121, 182]. Тучные клетки как источники гистамина, IL-6 и TNF- α также вовлечены в регуляцию ремоделирования костей. Th17 и IL-17 ответственны за активацию остеокластогенеза и резорбцию костей [347]. IL-4, IFN- γ и TGF- β оказывают ингибирующее действие на остеокластогенез [298, 345]. Активно изучается роль в остеокластогенезе других провоспалительных цитокинов, включая IL-18 и IL-32 [201]. Избыток глюкокортикоидов оказывает негативное влияние на метаболизм костной ткани, уменьшая остеобластогенез, пролиферацию остеобластов, снижая экспрессию OPG, увеличивает продолжительность жизни остеокластов, хотя длительное повышение концентрации глюкокортикоидов за счет противовоспалительных эффектов может ингибировать дифференциацию остеокластов и резорбцию кости [56, 107]. Изменение при воспалении нутритивного статуса, состояния ЖКТ и кишечной микробиоты приводит к дисрегуляции костного гомеостаза в связи с нарушением поступления кальция, витамина D, симбиотического взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и костной тканью, синтеза серотонина, глюкагон-подобного пептида-1 в оси кишечник — кость [69, 139, 177].

Окислительный стресс и воспаление рассматриваются как ведущие механизмы развития остеопороза [222, 310, 311]. Окислительный стресс влияет как на активность остеокластов, так и на активность остеобластов с последующим снижением минерализации костей и потерей костной ткани [222]. Взаимосвязь редокс-статуса и ремоделирования костной ткани обеспечивается Nrf-2, одним из ключевых регуляторов последствий окислительного стресса.

При избыточной экспрессии Nrf-2 действует как отрицательный регулятор клеточной дифференциации в остеобластах, ингибируя RUNX2-зависимую транскрипционную активность [134]. N-ацетилцистеин, предшественник глутатиона (GSH), ограничивает ингибирующее влияние Nrf-2 на остеобласты [309]. Один из продуктов активации Nrf-2-зависимого пути гемоксигеназа-1 также ингибирует

дифференцировку остеобластов [146]. Однако связь между остеобластогенезом и Nrf-2/НО-1 как маркерами окислительного стресса неоднозначна, поскольку антиоксидант из группы флавоноидов Quercetin восстанавливает АФК-индуцированное нарушение дифференцировки остеобластов, снижая уровень НО-1, без влияния на экспрессию Nrf-2 [343]. При умеренной активации пути Nrf-2 наблюдается увеличение остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, ограничение окислительного повреждения остеобластов и мезенхимальных стволовых клеток, что увеличивает прочность костной ткани, а применение активаторов Nrf-2 может использоваться для профилактики и лечения остеопороза [1, 47, 192, 242, 268].

Гиперактивация пути Nrf-2 может ингибировать дифференциацию остеокластов, в то время как ингибирование Nrf-2 проявляет противоположные эффекты, что напрямую связано с участием Nrf-2 в регуляции окислительного стресса [129, 209]. Так, Nrf-2 ингибирует АФК-опосредованную активацию MAPK и MYC — ключевых сигнальных молекул остеокластогенеза, подавляет остеокластогенез путем ингибирования экспрессии IL-6 [207]. В то же время Nrf-2 может косвенно способствовать образованию остеокластов, ингибируя секрецию OPG в остеобластах [310]. В остеоцитах Nrf-2 активирует экспрессию генов *Dmp1*, *Mmp9* и *Sost*, участвующих в остеогенезе, как в условиях окислительного стресса, так и при механическом воздействии на костную ткань [208, 290]. При окислительном стрессе в остеоцитах изменяется экспрессия RANKL и OPG в связи с активацией JNK, ERK1/2, NF-κB с последующим увеличением соотношения RANKL/OPG, ингибированием дифференцировки остеобластов минерализации кости, увеличением ее резорбции [222, 262, 285].

Окислительный стресс связан с повышенной экспрессией FGF23 в костной ткани и снижением ее минерализации из-за апоптоза остеоцитов и/или остеобластов, активации MAPK и NF-κB [111, 221, 333]. Показано участие склеростина в повышении экспрессии FGF23 в костной ткани и блокаде минерализации костей, положительная корреляция продемонстрирована при хронической болезни почек и других заболеваниях, связанных с изменением

гомеостаза костной ткани. Склеростин и белок Dkk-1, в избытке высвобождаемые из остеоцитов в ходе апоптоза, ингибируют сигнальный путь Wnt/ β -катенина и активируют резорбцию костей [301]. Применение антиоксидантов снижает экспрессию FGF23 в костной ткани, способствует восстановлению баланса кальция и фосфатов [349]. В патогенезе постменопаузального остеопороза окислительный стресс с повышением экспрессии FGF23 и дефицитом СОД, ГПО, глутатионредуктазы также рассматривается как фактор апоптоза остеоцитов [111, 193, 318].

Косвенным доказательством роли окислительного стресса в ремоделировании костной ткани, патогенезе остеопороза являются эффекты антиоксидантов; в частности, флавоноиды в составе пищевых продуктов, а также некоторые витамины рассматриваются как перспективные средства при лечении заболеваний, связанных с изменением метаболизма костной ткани [222]. Эффекты флавоноидов реализуются через сигнальные пути MAPK/JNK/ERK, NF- κ B, Wnt/ β -катенина и BMP-2/SMAD, апоптотические пути и приводят к изменению ремоделирования кости. Некоторые полифенолы имеют структурное сходство с 17 β -эстрадиолом и могут проявлять эстрогенную активность через рецепторы эстрогена [123, 149, 179]. Нефлавоноидные полифенолы, такие как феноловые кислоты, ксантоны, танины и стилбены, к числу которых относят куркумин, анакардиновую и феруловую кислоты, ресвератрол и др., ингибируют остеокластогенез, предотвращая миграцию макрофагов, активируют аутофагию остеокластов, ограничивают в них RANKL-, NF- κ B- и JNK-опосредованную сигнализацию, подавляют H₂O₂-индуцированный апоптоз остеобластов через активацию пути SIRT1/FOXO1 и Nrf-2, стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток до остеобластов [44, 98, 113, 114, 116]. Протекторный эффект токоферола в костной ткани опосредован антиоксидантной активностью и модуляцией путей RANKL/RANK/OPG, Wnt/ β -катенина, снижением активности iNOS [320].

Роль окислительного стресса и антиоксидантов в ремоделировании костной ткани резюмирована на рисунке 3.

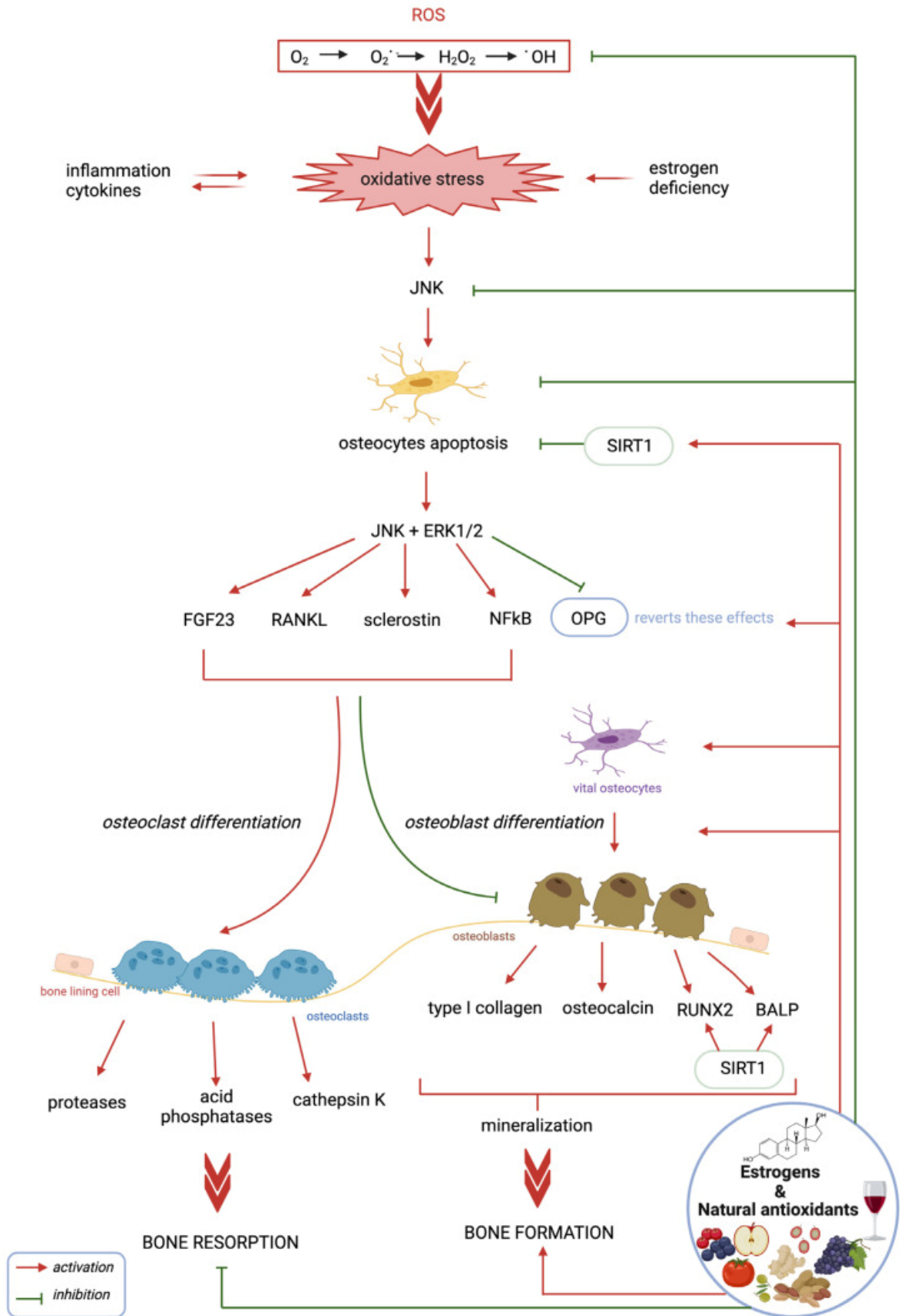


Рисунок 3 — Роль окислительного стресса и антиоксидантов в ремоделировании костной ткани (по [222])

1.4. Особенности патогенеза снижения минеральной плотности кости при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Среди хронических лейкозов лимфоцитарного происхождения поражение костной ткани наиболее изучено при множественной миеломе (ММ), оно включает формирование очагов остеолиза в связи с повышенной активностью остеокластов, снижением активности и уменьшением числа остеобластов из-за активации апоптоза в условиях межклеточного взаимодействия остеобласт — клетки ММ [194, 299]. Однако еще в 80-х гг. XX века показано, что ХЛЛ имеет хоть и не столь частые, как при ММ, но не менее значимые признаки поражения костей, зафиксированные клиническими, лабораторными и инструментальными методами, включая повышенный риск переломов костей осевого скелета, длинных проксимальных костей, нарушения ремоделирования костей [40, 145, 217, 255, 267]. Отмеченные изменения могут быть связаны с особенностями течения ХЛЛ (длительной бессимптомной фазой, трансформацией Рихтера), а также эффектами химиотерапии [38, 89, 214, 232, 344]. Риск развития остеопороза и патологических переломов должен учитываться у пациентов с ХЛЛ с жалобами на боли в костях или суставах, при этом патологический перелом может быть первым симптомом при диагностике ХЛЛ. В некоторых случаях при ХЛЛ наблюдается гиперкальциемия, которая является признаком остеолиза, может быть связана с трансформацией Рихтера или сопутствующей ММ в условиях почечной недостаточности, гиперпродукции ПТГ, TNF- α , IL-6 и, как следствие, избыточной резорбции костной ткани [150, 151, 277]. Большинство исследователей полагают, что механизм развития поражений костей при ХЛЛ до конца не ясен и может быть частью сложного комплекса событий, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования патогенеза остеопороза при ХЛЛ для разработки более эффективных методов лечения.

Данные клинических исследований показали, что при ХЛЛ взаимодействия между стромальными и лейкоэмическими клетками способствуют выживанию

и экспансии неопластического клона и одновременно влияют на функции клеток микроокружения [328]. Согласно одной из гипотез, полностью дифференцированные остеокласты или их предшественники защищают лейкоэмические В-клетки от апоптоза и стимулируют их пролиферацию, тем самым активно взаимодействуя между собой [30]. При ХЛЛ остеокласты в биоптате костной ткани представляет собой небольшие участки микрорезорбции кости и ниши восстановления костной структуры. Существует прямая корреляция между уровнем экспрессии RANKL на клетках ХЛЛ и степенью разрушения костной ткани у пациентов с ХЛЛ и в эксперименте на линии мышей с гиперэкспрессией RANK в лимфоцитах, полученных у людей с ХЛЛ [233]. Опухолевые клетки могут экспрессировать PTHrP, который в свою очередь повышает экспрессию RANKL на остеобластах, что приводит к дифференцировке многоядерных остеокластов из миелоидных предшественников. Как следствие, зрелые остеокласты резорбируют костный матрикс, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать в тканях [117]. В свою очередь, молекулярная триада RANK/RANKL/OPG участвует в онкогенезе при ХЛЛ [276, 326, 327]. Взаимодействие RANKL — RANK активирует синтез остеокластами факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста — 1, которые стимулируют синтез пептидов паратиреоидного гормона, способствуют росту опухоли, а само взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками костной ткани приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста опухоли.

Для ХЛЛ характерен провоспалительный цитокиновый профиль. RANK индуцирует выработку клетками ХЛЛ проостеокластических цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8 [86, 233]. Высвобождаемые клетками ХЛЛ цитокины ограничивают остеобластоиндуцированное формирование костей и одновременно стимулируют экспансию предшественников остеокластов или зрелых остеокластов. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-11, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, простагландин E2 увеличивают количество преостеокластов и резорбцию костей [86, 134]. Остеокластогенезу при ХЛЛ наиболее подвержены моноциты

с фенотипом M2, экспрессирующие CD16, а количество CD16⁺ моноцитов при ХЛЛ коррелирует с признаками остеодеструкции. IL-1 β индуцирует остеокластогенез за счет повышения экспрессии RANKL остеобластами, повышения уровня склеростина на ранних стадиях заживления костей, опосредует остеокластогенез, вызванный TNF- α [12, 156, 162]. TNF- α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов, связанного с Runt-доменом (RUNX2), дифференцировку остеобластов через ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса (коллаген I типа) или снижение экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличение уровня мРНК остеоопонтина и Dkk-1 [40]. TNF- α , высвобождаемый лейкемическими клетками, стимулирует остеокластогенез и дифференцировку остеокластов независимо от системы RANKL/RANK, последовательно активируя транскрипционные факторы p50 и p52 NF- κ B, затем c-Fos и NFATc1 [346]. IL-1 β и TGF- β действуют синергично с TNF- α , индуцируя дифференцировку остеокластов и усиливая резорбцию костной ткани независимо от RANKL. Другие цитокины из клеток ХЛЛ, такие как IL-6 и IL-11, могут способствовать дифференцировке моноцитов и участвовать в избыточной стимуляции остеокластогенеза в отсутствие предварительной стимуляции RANKL. IL-10 является ключевым отрицательным регулятором резорбции кости, напрямую ингибирует образование остеокластов, подавляя индуцированную RANKL экспрессию NFATc1, c-Fos, c-Jun, а также косвенно за счет снижения RANKL и увеличения экспрессии OPG стромальными клетками [346].

Таким образом, ХЛЛ — одно из самых распространенных лимфопролиферативных онкологических заболеваний старшей возрастной группы с выявляемостью от 3 до 7 случаев на 100 тыс. В этиологии ХЛЛ задействованы более 50 одномоментных геномных событий (мутаций в генах *BIRC3*, *EGR2*, *MYD88*, *NOTCH1*, *NFKBIE*, *POT1*, *RPS15*, *SETD2*, *SF3B1*, *TP53*, *XPO1*), которые затрагивают около 45 локусов, расположенных в некодирующих областях генома; более 30 генов транскрипционных факторов. Ключевыми событиями канцерогенеза ХЛЛ являются мутации варибельной части тяжелых

цепей иммуноглобулинов, снижение регуляторной активности miRNA в результате мутации 13q14, нарушение значимых внутриклеточных процессов: BCR/NF-κB (*BIRC3*, *NFKBIE*, *AKT*, *JNK*, *ERK*, *MAP3K14*, *BAFF*), *NOTCH1*, репарация ДНК (*ATM*, *TP53*), рибосомы и процессинг РНК (*RPS15*, *SF3B1*, *XPO1*), нарушение баланса между проапоптотическими (Bak, Bax) и антиапоптотическими (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Mcl-1, Bcl-B, Bfl-1) факторами, Bcl-2 белками (Bim и Puma). При ХЛЛ ОС выступает в роли ключевого механизма, поддерживающего выживание и пролиферацию опухолевых В-лимфоцитов. Опухолевые лимфоциты за счет активации внутриклеточных сигнальных путей Nrf-2, NF-κB, FOXO, Nrf-1, Nrf-3, AP-1, p53, HIF-1α, HIF-2α, γ-рецепторы, активируемые PPAR-γ, MAPK, STAT-3, STAT-5 способны к усилению окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибирования НАДФН-оксидазы 2-го типа, повышения экспрессии гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы, ферментов рециркуляции глутатиона, супероксиддисмутазы-2, тиоредоксинов, снижения экспрессии каталазы, что ведет к формированию порочного круга ОС при ХЛЛ [29, 306]. Таким образом клетки ХЛЛ, с одной стороны, обеспечивают выживаемость и пролиферацию неопластического клона, с другой — становятся устойчивыми к окислительному стрессу, противоопухолевой терапии. Снижение МПК является одним из значимых процессов у группы стареющих взрослых. Ремоделирование костной ткани в норме регулируется межклеточными взаимодействиями костной, иммунной и сосудистой систем при участии сигнальных путей RANKL/RANK/OPG (PU.1, CSF-M, CCAAT/C/EBP-α, катепсин К, NFATc1, MITF, c-Fos), Wnt (FOXO), MAPK (BMP-2), цитокинов, факторов роста, простагландинов и гормональным статусом (PTH, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, глюкокортикоиды, гормон роста, половые гормоны). Нарушение баланса между остеогенезом и остеорезорбцией может быть связано с дефицитом витамина D, гиперпаратиреозом, гиперкортизолизмом, гипертиреозом, анорексией, аутоиммунными заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, почек, терапией, связанной с деминерализацией костей (стероиды, противоэпилептические препараты, гепарин, витамин А, петлевые диуретики и селективные ингибиторы

серотониновых рецепторов). TNF- α и IL-1 β оказывают значимое влияние на механизмы потери костной массы, стимулируют активность и пролиферацию остеокластов, способствуют системной выработке RANKL. IL-1 α , IL-6 и другие провоспалительные цитокины (IL-18 и IL-32) активируют остеокластогенез, увеличивают синтез RANKL, PGE2 и резорбцию костей. Окислительный стресс является ведущим механизмом снижения МПК, влияет на активность остеокластов, остеобластов. Регуляция ремоделирования костной ткани в условиях окислительного стресса обеспечивается Nrf-2, FGF23, дисфункцией АОЗ. При окислительном стрессе в остеоцитах увеличивается соотношение RANKL/OPG, это связано с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B. Избыточные экспрессии Nrf-2, FGF23 ингибируют RUNX2-зависимую транскрипционную активность и дифференцировку остеобластов, снижают минерализацию костной ткани из-за апоптоза остеоцитов и/или остеобластов, активации MAPK и NF- κ B. При ХЛЛ снижение МПК происходит из-за нарушения процесса ремоделирования костной ткани, преобладания остеорезорбции над образованием за счет межклеточных взаимодействий остеобластов, остеокластов, остеоцитов, клеток иммунной системы, сосудов и дисрегуляции в них сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FOXO, RUNX2 [30]. Степень резорбции костной ткани при этом напрямую зависит от степени тяжести ХЛЛ. Основными механизмами выступают, во-первых, взаимодействие между лейкоэмическими клетками (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL), клетками костной ткани (синтез факторов роста), что приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста опухоли; во-вторых, ограничение провоспалительными факторами при ХЛЛ (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11 и др.) остеобластоиндуцированного формирования костей и стимуляция экспансии остеокластов преимущественно из CD16⁺ моноцитоподобных предшественников при участии или независимо от системы RANKL/RANK; в-третьих, ингибирование дифференцировки остеобластов в условиях окислительного стресса при ХЛЛ с системным избытком АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты у больных ХЛЛ

при участии FGF23, Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF-κB, увеличением соотношения RANKL/OPG [1, 30].

В современной онкогематологии остеодеструктивный процесс изучен недостаточно, однако достоверно известно, что он встречается при В-клеточных опухолях. При ХЛЛ потеря костной массы представляет актуальную медико-социальную проблему в связи с высокой встречаемостью, высоким риском осложнений (патологические переломы), дорогостоящим лечением, как самого ХЛЛ, так и его осложнений (инфекционных, мультиорганных, посттравматических), долгосрочным снижением качества жизни, летальностью [2]. Чтобы понять механизм снижения МПК при ХЛЛ, следует использовать клинико-лабораторные, инструментальные и математические методы для исследования роли окислительного стресса, протеиназ внеклеточного матрикса, мастоцитов, клеточных элементов стромы в процессах костного ремоделирования [1].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

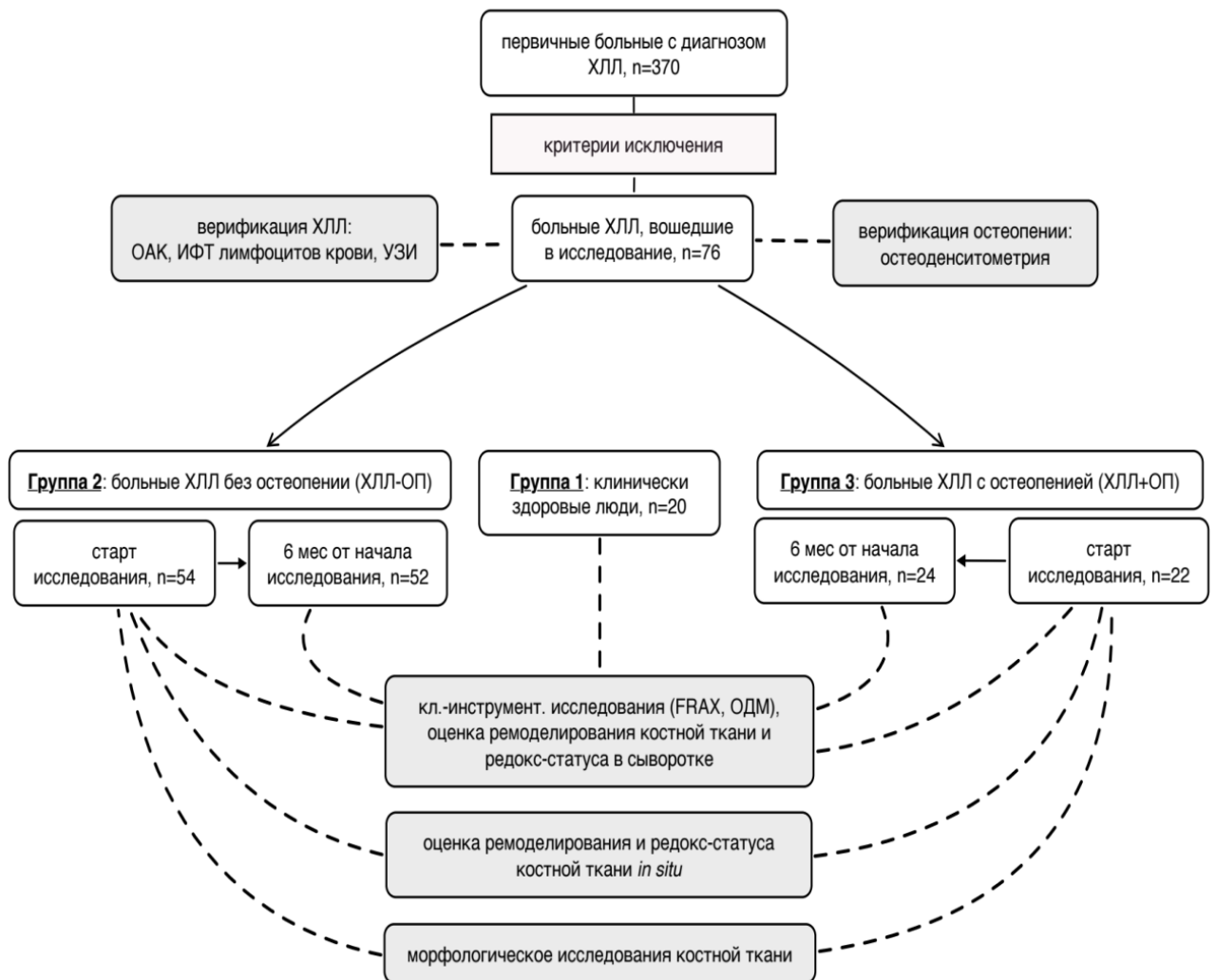
2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось с апреля 2023 по февраль 2025 г. на кафедре Патологии и в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, в гематологическом отделении ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Токио, 2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002, поправки от 2011 г.); в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266; одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 10.04.2023, протокол № 1 от 07.02.2025), как и диссертационное исследование К. С. Абрамова (2021) [1].

Критериями включения пациентов в исследование являлись: мужской пол, возраст 50–70 лет (возрастной интервал определялся критериями измерения МПК у мужчин согласно клиническим рекомендациям по лечению остеопороза и отказом от интенсивной полихимиотерапии при ХЛЛ), подписанное добровольное информированное согласие, как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1, 33]. Оценка МПК, согласно критериям ВОЗ, для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет производилась по Т-критерию [53]. Критериями исключения из исследования для всех групп являлись: наличие терминальной стадии хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин; наличие генетических заболеваний (муковисцидоз, синдром Элерса — Данло, болезнь Гоше, болезни накопления гликогена, гемохроматоз, гомоцистинурия, гипофосфатазия, синдром Марфана,

болезнь Менкеса, несовершенный остеогенез, синдром Рейли — Дея, порфирия, гипогонадные состояния, нечувствительность к андрогенам, нервная анорексия, аменорея атлетов, гиперпролактинемия, пангипопитуитаризм, синдромы Тернера и Клайнфельтера); наличие заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, заболевания щитовидной железы в стадии субкомпенсации и декомпенсации, тиреотоксикоз, эндогенный гиперкортицизм, гиперпаратиреоз, акромегалия); наличие желудочно-кишечных нарушений (воспалительные заболевания кишечника, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, целиакия, синдром мальабсорбции, панкреатит); наличие гематологических заболеваний (гемофилия, лейкомия и лимфомы, кроме ХЛЛ, моноклональные гаммапатии, множественная миелома, серповидноклеточная анемия, системный мастоцитоз, талассемия); наличие аутоиммунных ревматологических заболеваний (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.); декомпенсации функций органов и систем; наличие хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы с ингаляционным приемом глюкокортикоидов; ВИЧ-инфекция; парентеральное питание; прием лекарственных средств (системные глюкокортикостероиды, алюминийсодержащие лекарственные средства, антикоагулянты, противоэпилептические препараты, барбитураты, противоопухолевые гормональные препараты, иммуносупрессоры, метотрексат, антидепрессанты, пиоглитазон, росиглитазон, препараты гормонов щитовидной железы); статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3-й степени и более [165]; неврологические и костно-мышечные факторы риска (эпилепсия, множественный склероз, мышечная дистрофия, болезнь Паркинсона, повреждение спинного мозга, инсульт); наличие других неклассифицируемых заболеваний и состояний (амилоидоз, хронический метаболический ацидоз, застойная сердечная недостаточность, алкоголизм, гиперкальциурия, идиопатический сколиоз, посттрансплантационная костная болезнь, саркоидоз).

Первоначально на базе ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» проанализировано 370 медицинских карт мужчин, прошедших обследование в поликлинике, для формирования групп, как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. Все мужчины, включенные в исследование, заполняли форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании, как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. Согласно критериям включения сформирована общая группа больных с ХЛЛ (n=76), которая далее разделена по признаку наличия изменений МПК на группу 2 (Т-критерий $-1,0$ и выше) и группу 3 (Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$), как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1] (рисунок 4).



Примечание: FRAX — инструмент расчета вероятности перелома костей в течение 10 лет; ОДМ — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия).

Рисунок 4 — Дизайн исследования

Характеристика групп на старте исследования

Группа 1 (n=20) — условно здоровые мужчины, сопоставимые по возрасту с группами 2 и 3. Возраст составил (Me [Q1; Q3]) 59,0 [54,7; 61,5] года.

Группа 2 (n=54) — нелеченные пациенты с установленным диагнозом по МКБ-10 С91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз со стадиями А — С по Binet, не имевшие снижения МПК и признаков остеопении или остеопороза (ХЛЛ – ОП). Возраст составил (Me [Q1; Q3]) 61,0 [59,0; 65,0] года. Средняя продолжительность заболевания — 10 месяцев.

Группа 3 (n=22) — нелеченные пациенты с установленным диагнозом по МКБ-10 С91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз со стадиями А — С по Binet со снижением МПК и признаками остеопении (ХЛЛ + ОП). Возраст составил (Me [Q1; Q3]) 62,0 [57,0; 66,0] года. Средняя продолжительность заболевания — 26 месяцев.

Через 6 месяцев 2 пациента из группы 2 переведены в группу 3 в соответствии с изменениями показателей денситометрии и критериями остеопении.

С целью верификации диагноза ХЛЛ оценивался общий анализ крови с использованием анализатора ВС-6800 (Mindray, Китай) и проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Для определения стадии заболевания по Binet проводилось ультразвуковое исследование всех групп периферических лимфоузлов, печени, селезенки, абдоминальных лимфоузлов аппаратом для ультразвуковой диагностики Voluson S8 (GE Ultrasound Korea Ltd., Корея). В сыворотке определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на биохимическом анализаторе AU-408 (Beckman coulter, США), результат выражали в Ед/л.

Все группы были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующей соматической патологии вне обострения, что отвечает требованиям исследования (таблица 1), как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. Длительность исследования в группах 2 и 3 составила 6 месяцев, как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. После подписания

формы добровольного информированного согласия проведен комплекс клинико-лабораторных исследований: первое сразу после госпитализации в гематологическое отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (старт исследования), второе — через 6 месяцев.

Таблица 1 — Общая характеристика исследуемых групп

| Показатели, Ме [Q1; Q3] | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | | Значение р |
|--|----------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|---------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) | |
| Возраст, лет | 59,0 [54,7; 61,5] | 61,0 [59,0; 65,0] | 63,0 [59,0; 64,0] | 62,0 [57,0; 66,0] | 63,0 [57,0; 66,0] | 0,802 |
| ЕСОG, ст. | – | 0 | 0 | 0 | 0 | – |
| Стаж заболевания, мес. | – | 10,0 [5,0; 27,0] | 16,0 [11,0; 33,0] | 26,0 [3,0; 58,0] | 32,0 [9,0; 64,0] | 0,884 |
| Примечание: значение р по критерию Краскела — Уоллиса. | | | | | | |

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Во всех группах оценивали риск перелома костей в ближайшие 10 лет с помощью международного общепринятого инструмента оценки риска переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) по ссылке frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs. Для оценки вероятности перелома использовали данные о росте, массе тела, поле, наличии предшествующего перелома, вредных привычках и показатель МПК. Результат выражали в процентах [33].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (остеоденситометрию) проводили на рентгеновском денситометре с технологией DEXXUM 3 (OsteoSys Co, Южная Корея) с оценкой Т-критерия, Z-критерия и МПК в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке бедренной кости (ШБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). Т-критерий представляет собой стандартное отклонение (SD) выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет и используется только для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Z-критерий представляет собой стандартное отклонение (SD) выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста (Z-критерий может использоваться у здоровых мужчин до 50 лет и женщин до менопаузы) [33]. МПК — количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см^2).

2.2.3. Иммунологические методы исследования

На проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) с помощью тест-системы Becton Dickinson and Company (США) в периферической крови исследовали опухолевые лимфоциты на наличие экспрессии маркеров CD5^+ , CD19^+ , CD20^+ , CD22^+ , CD23^+ , CD43^+ , CD200^+ , легких цепей каппа или лямбда ($\times 10^6/\text{л}$).

2.2.4. Методы оценки ремоделирования костной ткани

В сыворотке определяли следующие показатели:

– концентрацию общего и ионизированного кальция, фосфора на биохимических анализаторах AU-408 (Beckman coulter, США) и EasyLyte (Medica, США) с помощью тест-систем Beckman coulter (США) и Medica Corporation (США), результат выражали в ммоль/л, для оценки изменений показателей использовали референсные значения лаборатории ГБУЗ ЧОКБ: для концентрации общего кальция 2,1–3,0 ммоль/л, для концентрации ионизированного кальция 1,10–1,35 ммоль/л, для концентрации фосфора 0,87–1,45 ммоль/л;

– концентрацию тестостерона, общего витамина D на биохимическом анализаторе Immulaite 2000 XPE (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с помощью тест-систем Siemens (США), результат выражали в нг/мл, для оценки изменений показателей использовали референсные значения лаборатории ГБУЗ ЧОКБ: для концентрации тестостерона 2,47–6,73 нг/мл, для концентрации общего витамина D 30–100 нг/мл, как в диссертационном исследовании М. С. Бойко (2023) [4];

– концентрацию С-телопептида коллагена I типа (СТХI) и терминального С-пропептида проколлагена I типа (PICP) на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Chem Well 2910 Combi (Awereness Technology, США) с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp (Китай), результат выражали в пг/мл для СТХI, в нг/мл — для PICP, как в диссертационных исследованиях А. Е. Бакеевой (2021) и М. С. Бойко (2023) [3, 4].

Для получения фрагмента костной ткани проводилась трепанобиопсия гребня подвздошной кости полуавтоматической трепанационной иглой с системой облегченного отделения PRESS-TO 11Gx150mm (Италия) в асептических условиях под внутривенной анестезией. Для приготовления 10% гомогената полученную костную ткань помещали в охлажденный 0,1 М раствор

фосфатного буфера (рН 7,4), после чего гомогенизировали в стеклянном ручном гомогенизаторе в соотношении 1:10 в течение 3 минут при 4°C, как в диссертационном исследовании А. Е. Бакеевой (2021) [3].

В гомогенате трепанобиоптата подвздошной кости иммуноферментным методом исследовали маркеры метаболизма костной ткани: матриксную металлопротеиназу-2 (ММР-2) и матриксную металлопротеиназу-9 (ММР-9) на автоматическом анализаторе Chem Well 2910 Combi (Awareness Technology, США) с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp (Китай). Результат выражали в нг/мл, как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13].

2.2.5. Биохимические методы исследования

Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке и в гомогенате костной ткани. Применяли экстракционно-спектрофотометрический метод определения продуктов ПОЛ по методике И. А. Волчегорского и соавт. [31, 37]. Согласно используемой методике, к 0,5 мл полученной сыворотки или гомогената костной ткани добавляли 5 мл смеси гептан — изопропанол (1:1), встряхивали в закрытых пробирках 15 минут и производили экстракцию в течение 20 минут, затем центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин, липидные экстракты отделяли и для достижения оптимальных значений оптической плотности в исследуемых фазах липидного экстракта добавляли 5 мл смеси гептан — изопропанол (3:7 по объему). Далее для разделения фаз и отмывки от нелипидных примесей к разбавленным липидным экстрактам добавляли водный раствор соляной кислоты (рН 2,0) в объеме 2 мл. После разделения смеси на фазы гептановую фазу отбирали в отдельную сухую пробирку, а к водно-спиртовой фазе добавляли 1 г сухого NaCl для обезвоживания изопропанольного экстракта. После отделения водной фазы изопропанол переносили в отдельную пробирку. Оптические контроли

готовили путем экстракции по аналогичной схеме, заменив исследуемый образец эквивалентным количеством 0,1% раствора ЭДТА на 0,9% NaCl, как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Измеряли оптическую плотность каждой фазы против соответствующего контроля при 220 нм (поглощение монохроматического света экстрактом в диапазоне 186–225 нм отражает содержание изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение в диапазоне 225–230 нм отражает содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов), 278 нм (поглощение напрямую зависит от содержания вторичных продуктов ПОЛ — кетодиенов и сопряженных триенов). Конечные продукты ПОЛ (основания Шиффа) определяли путем дополнительного замера оптической плотности экстракта при 400 нм, как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Расчет содержания продуктов ПОЛ проводили, относя величины соответствующих оптических плотностей к величине оптической плотности, характеризующей изолированные двойные связи. Все измерения производились с использованием спектрофотометра СФ-56 («ЛОМО-Спектр», Россия), как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е. и. о.): E232/E220 — относительное содержание диеновых конъюгатов (ДК), E278/E220 — кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), E400/E220 — уровень оснований Шиффа (ШО).

Содержание продуктов окислительной модификации белков в сыворотке и в гомогенате костной ткани. Определение проводили путем оценки содержания карбонильных продуктов ОМБ в сыворотке или в гомогенате костной ткани на основе реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия — динитрофенилгидразонов (ДНФГ) [34]. К 0,1 мл нативной сыворотки добавляли в первую порцию (опыт) 0,1 мл 0,1 М раствора 2,4-ДНФГ, во вторую порцию (контроль) — 0,1 мл 2 М раствора HCl. Пробы инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. С целью экстракции липидной фазы получившийся осадок

промывали смесью этанол-этилацетата. Очищенный осадок высушивали и растворяли в 2,5 мл 8 М раствора мочевины. Для лучшего растворения белкового осадка в каждую пробу добавляли 15 мкл 2 М раствора HCl. Для оценки металл-зависимой окислительной модификации белков использовалась аналогичная схема, как в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. С этой целью в изучаемых образцах перед этапом осаждения белка трихлоруксусной кислотой предварительно производили *in vitro* индукцию окисления белков компонентами реакционной смеси, содержащей приготовленные *ex tempore* растворы FeSO₄ (10 мМ), перекиси водорода (0,3 мМ) и ЭДТА (10 мМ), как в диссертационном исследовании А. А. Агеевой (2023) [2]. При этом взаимодействие двухвалентного железа с перекисью водорода способствует последующему образованию радикала OH[·] по реакции Фентона: $Fe^{2+} + H_2O_2 = Fe^{3+} + OH^- + OH^{\cdot}$, как в диссертационном исследовании А. А. Агеевой (2023) [2]. Производили анализ площади под кривой спектра поглощения ДНФГ — дериватов карбонильных производных белков, как в диссертационном исследовании А. А. Агеевой (2023) [2]. Карбонильные производные окисленных белков регистрировали на спектрофотометре в ультрафиолетовой части спектра на длинах волн 230; 254; 270; 280; 356 нм (альдегид-динитрофенилгидразоны, АДНФГ), 363; 370 нм (кетон-динитрофенилгидразоны, КДНФГ), а в области видимого света — 428; 430 нм (АДНФГ) и 434; 524; 530; 535 нм (КДНФГ). Перечисленные длины волн были выбраны в соответствии с диапазонами, в которых регистрируются ДНФГ. Использованный методический подход позволил оценить общее количество ОМБ, количество АДНФГ и КДНФГ основного и нейтрального характера, сопоставить ранние (АДНФГ) и поздние (КДНФГ) маркеры ОМБ и в результате этого выявить путь нарушения нативной конформации белков. Все измерения производились с использованием спектрофотометра СФ-56 («ЛОМО-Спектр», Россия). Оценка уровня ОМБ осуществлялась путем подсчета площади под кривой спектра поглощения ДНФГ — дериватов карбонильных производных белков. Полученное значение выражали в единицах оптической плотности на мг белка (y.e./mg), как

в диссертационном исследовании К. С. Абрамова (2021) [1]. Производили подсчет отношения результатов измерения продуктов спонтанного окисления к индуцированному по реакции Фентона, принимая результаты индуцированного измерения за 100 %, получая таким образом значение резервно-адаптационного потенциала изучаемых образцов, интегрально характеризующего активность антиоксидантных систем, как в диссертационных исследованиях К. С. Абрамова (2021) и Н. В. Кайгородцевой (2022) [1, 13].

Оценка общего антиоксидантного статуса проводилась путем количественного определения общего содержания антиоксидантов в сыворотке крови или в гомогенате костной ткани. Для проведения анализа сравнивали оптическую плотность биообразцов при длине волны 600 (570–630) нм с рабочим реагентом 1 [фосфатный буферный раствор с рН $(7,4 \pm 0,05)$, содержащий натрий хлористый], с рабочим реагентом 2 [лиофильно высушенная смесь, содержащая 2,2'-азино-бис (3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) диаммониевую соль и метгемоглобин], с рабочим реагентом 3 (раствор перекиси водорода) на автоматическом анализаторе Chem Well 2910 Combi (Awareness Technology, США) с помощью тест-системы «В-7501 Общий антиоксидантный статус» («Вектор-Бест», Россия). В качестве калибратора использовали лиофилизат 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновой кислоты. Результат выражали в ммоль/л.

2.2.6. Морфологические методы исследования в костной ткани

Для морфометрического анализа костную ткань фиксировали в 10% нейтральном формалине, маркировали, обезвоживали, обезжировали, декальцинировали с использованием муравьиной кислоты и заливали в парафин перпендикулярно плоскости срезов, как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Микротомную нарезку охлажденных

парафиновых блоков осуществляли на микротоме Micromer Go Star HM 200 (США) с интегрированной системой переноса срезов, как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Для проведения цитоморфометрического исследования полученные срезы трепанобиоптата окрашивали гематоксилином и эозином («Диахим-Гемистейн-Р», Россия), как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Окрашенные гистологические срезы на предметных стеклах подвергали сушке при температуре +4°C в течение 14–16 часов. Исследование гистопрепаратов проводили на микроскопе DMRXA (Leica Microsystems, Германия) с помощью компьютерной программы анализа изображений «ДиаМорф Cito-W» (Москва, Россия), совмещенной с микроскопом, при увеличении микроскопа $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ в 10 случайно отобранных полях зрения в пересчете на 1 мм^2 . Проводили оценку общего объема костной ткани в процентах, количества остеоцитов, остеокластов и остеобластов в мм^2 , толщины костных балок в пикселях (pix). Обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы анализа изображений Image Score M (Россия), как в диссертационном исследовании М. А. Ковалева (2024) [14].

2.2.7. Статистические методы исследования

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, США) и IBM SPSS Statistics v. 23 (SPSS: An IBM Company, США), как в диссертационном исследовании Н. В. Кайгородцевой (2022) [13]. Данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$, где Me — медиана; $Q1$, $Q3$ — значение нижнего и верхнего квартилей соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, Уилкоксона). Для выявления связи между

показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (R), для определения силы связи — шкалу Чеддока.

Для связи показателей окислительного стресса в костной ткани и сыворотке крови, прогнозирования вероятности снижения МПК по значениям множества признаков применяли логистическую и линейную регрессию с использованием одной зависимой переменной и множества независимых переменных. Построение математических моделей, использованных для проверки данных, производили с применением языка программирования Python v3.9. Для коррекции полученных значений уровня значимости различий (p) в условиях множественных сравнений использовалась поправка Бенджамини — Хохберга, позволяющая контролировать уровень ложных положительных результатов. Отличия для всех статистических анализов считали значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

Пациентам в группах 2 и 3 на старте был выполнен ряд скрининговых исследований согласно клиническим рекомендациям по лечению лимфопролиферативных заболеваний для определения стадийности заболевания [35]. Стадия ХЛЛ определялась на основе физикального обследования и анализа крови по критериям классификации Binet, фиксировалась на момент поступления и отражалась в диагнозе, что необходимо для назначения терапии. Современная классификация, предложенная Международной рабочей группой, делит ХЛЛ на три стадии:

стадия А — лимфоцитоз более $5 \times 10^9/\text{л}$ В-лимфоцитов в периферической крови, поражение не более трех групп лимфоидных областей (периферические лимфоузлы любой локализации, печень, селезенка), отсутствие тромбоцитопении (количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$) и анемии (гемоглобин более 100 г/л);

стадия В — поражение трех и более групп лимфоидных областей, отсутствие тромбоцитопении (количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$) и анемии (гемоглобин более 100 г/л);

стадия С — наличие тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) или анемии (гемоглобин менее 100 г/л) независимо от количества пораженных групп лимфоидных областей.

Согласно классификации Binet, на старте настоящего исследования пациенты распределились следующим образом: со стадией А — 28 пациентов (36,8%), со стадией В — 36 (47,4%), со стадией С — 12 (15,8%) (таблица 2). Через 6 месяцев стадии А соответствовало 26 пациентов (34,2%), стадии В — 36 (47,4%), стадии С — 14 (18,4%).

Таблица 2 — Распределение больных ХЛЛ по классификации Binet

| Стадия по Binet | Общая группа больных ХЛЛ | | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| | Старт (n = 76) | 6 мес. (n = 76) | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) |
| А, абс. (%) | 28 (36,8) | 26 (34,2) | 22 (40,7) | 22 (42,3) | 6 (27,3) | 4 (16,7) |
| В, абс. (%) | 36 (47,4) | 36 (47,4) | 24 (44,4) | 22 (42,3) | 12 (54,5) | 14 (58,3) |
| С, абс. (%) | 12 (15,8) | 14 (18,4) | 8 (14,8) | 8 (15,4) | 4 (18,2) | 6 (25,0) |

В группах 2 и 3 для определения показаний к терапии ХЛЛ проводили оценку развернутого общего анализа крови и ультразвуковое исследование брюшной полости и периферических лимфоузлов. В группе 2 показания к полихимиотерапии (ПХТ) выявлены у 22 пациентов (40,7%), 32 пациента (59,3%) находились на выжидательном наблюдении. В группе 3 имели показания к ПХТ 12 пациентов (54,5%), оставались на выжидательном наблюдении 10 пациентов (45,5%). При проведении ПХТ у пациентов с ХЛЛ используются моноклональные антитела против CD20⁺ в сочетании с пуриновыми аналогами и цитостатиками. Обычно ПХТ включает ритуксимаб 375 мг×м² в первый день, циклофосфамид 250 мг×м² в 1–3-й дни, флударабин 40 мг×м² в 1–3-й дни каждого цикла. Продолжительность курса составляет 3 дня, перерыв между курсами — 28 дней, при отсутствии осложнений пациентам проводится 6 полных циклов с оценкой эффекта от лечения [35]. Всем пациентам проводилась профилактика синдрома острого лизиса опухоли аллопуринолом 600 мг/сут за 1–3 дня до начала ПХТ, во время ПХТ доза снижалась до 300 мг/сут.

При проведении иммунофенотипирования у больных ХЛЛ нами обнаружено, что при наличии признаков остеопении по данным остеоденситометрии наблюдается увеличение в крови абсолютного количества CD5⁺ лимфоцитов в 3,5 раза по медиане, CD19⁺ — в 3,3 раза, CD20⁺ — в 4,2 раза, CD22⁺ — в 3,6 раза, CD23⁺ — в 3,3 раза, CD43⁺ — в 3,4 раза, CD200⁺ — в 4,2 раза (таблица 3) [19].

Таблица 3 — Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ХЛЛ

| Показатели, × 10 ⁶ /л (Ме [Q1; Q3]) | Общая группа больных ХЛЛ (n=76) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n=54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n=22) |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CD5 ⁺ | 55,577 [20,480; 126,486] | 34,620 [16,720; 79,100] | 122,100 [57,664; 151,670] # |
| CD19 ⁺ | 41,665 [21,127; 126,552] | 34,596 [14,009; 74,195] | 114,529 [45,241; 139,840] # |
| CD20 ⁺ | 35,661 [16,556; 96,301] | 23,820 [15,912; 53,940] | 100,557 [52,926; 119,232] # |
| CD22 ⁺ | 22,971 [7,262; 74,272] | 20,313 [12,974; 39,391] | 73,365 [66,734; 94,357] # |
| CD23 ⁺ | 43,019 [18,471; 91,964] | 27,791 [16,653; 65,811] | 91,331 [55,815; 144,238] # |
| CD43 ⁺ | 53,902 [18,827; 117,326] | 35,371 [17,534; 83,891] | 120,879 [55,064; 150,911] # |
| CD200 ⁺ | 54,457 [17,097; 112,964] | 31,885 [19,166; 89,315] | 133,317 [89,641; 150,760] # |
| Примечание: # — статистически значимые (p<0,05) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни. | | | |

Для определения активности опухолевого процесса использовали определение в сыворотке активности ЛДГ (таблица 4). Для ХЛЛ характерно появление в крови разрушенных клеток (тени Боткина — Гумпрехта), что косвенно связано с активностью ЛДГ в сыворотке [93]. В группе 2 на старте исследования активность ЛДГ была значимо выше на 39,1% по медиане по сравнению с группой 1, но в динамике наблюдения, через 6 месяцев, в группе 2 она значимо снизилась на 27,6% и не отличалась от значений в группе 1. В группе 3 на старте исследования активность ЛДГ была выше на 43,0% по сравнению с группой 1 и не имела отличий с группой 2. Через 6 месяцев исследования в группе 3 активность ЛДГ увеличилась на 19,2% по сравнению с группой 1 и была выше на 18,5% по сравнению с группой 2. Повышенный уровень ЛДГ в сыворотке коррелирует с тяжестью течения ХЛЛ, а его изменение может быть следствием проводимой ПХТ [148]. Таким образом, активность ЛДГ в сыворотке в группах 2 и 3 в динамике 6-месячного наблюдения соответствует распределению больных в указанных группах по классификации Vinet.

Таблица 4 — Активность ЛДГ в сыворотке у больных ХЛЛ

| Показатель | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) |
| ЛДГ, Ед/л (Ме [Q1; Q3]) | 156,00 [137,00; 175,00] | 217,00 [200,00; 242,00] * | 157,00 [146,78; 181,93] \$ | 223,09 [181,13; 229,00] * | 186,00 [181,94; 199,00] * # |
| Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3. | | | | | |

3.2. Верификация остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

При ХЛЛ наиболее значимыми осложнениями являются цитопения, связанная с угнетением ростков кроветворения и/или аутоиммунными процессами; инфекции, обусловленные иммунодефицитом; органомегалия, связанная с инфильтрацией тканей опухолевыми лимфоцитами [35]. По некоторым литературным данным, больные ХЛЛ имеют повышенный риск развития остеопении и остеопороза, их значимым проявлением являются переломы костей скелета, которые могут привести к нарушению сроков проводимой ПХТ, ухудшению качества жизни и летальному исходу [241]. Для измерения МПК в современной клинической практике используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — остеоденситометрия [33]. При интерпретации показателей остеоденситометрии для оценки МПК в той или иной области исследования Т-критерий принято считать стандартизованным показателем, отражающим количество стандартных отклонений от максимальной МПК; Z-критерий представляет количество стандартных отклонений от среднего показателя МПК у группы лиц того же возраста. Согласно национальным рекомендациям, как Т-критерий, так и Z-критерий могут использоваться для верификации отклонений МПК у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [33].

По данным остеоденситометрии, в группе 2 на старте исследования по сравнению с группой 1 значимых изменений найдено не было. Через 6 месяцев наблюдения в группе 2 по сравнению со стартом наблюдения в ПОП наблюдалось снижение Т-критерия в 6,5 раза по медиане и МПК на 9,5%. В ШБК Т-критерий снизился в 4,0 раза по медиане. Т-критерий в ПОП и ШБК в динамике 6-месячного наблюдения оставался в пределах нормы: Т- и Z-критерий $-1,0$ SD и выше. Обнаруженные изменения, согласно национальным рекомендациям, не выходили за пределы допустимых изменений МПК [33] (таблица 5).

Таблица 5 — Показатели остеоденситометрии у больных ХЛЛ

| Показатели, (Ме [Q1; Q3]) | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) |
| Т-кр. ПОП, SD | 1,15 [0,70; 3,00] | 1,30 [-0,10; 2,50] | 0,20 [-0,50; 0,80] \$ | -0,30 [-0,60; 1,00] * # | -1,10 [-1,80; -1,00] * # \$ |
| Z-кр. ПОП, SD | 1,30 [0,80; 3,00] | 1,60 [0,40; 2,90] | 1,20 [0,00; 2,10] | 0,00 [-1,10; 1,40] * # | -1,05 [-1,20; -0,55] * # \$ |
| МПК ПОП, г/см ² | 1,31 [1,06; 1,36] | 1,37 [1,21; 1,52] | 1,24 [1,16; -1,35] \$ | 1,18 [1,06; 1,34] # | 1,15 [1,11; 1,21] # |
| Т-кр. ШБК, SD | 0,20 [-0,20; 0,50] | -0,20 [-0,60; 0,10] | -0,80 [-1,20; -0,40] \$ | -1,40 [-2,00; -1,10] * # | -2,10 [-2,30; -1,60] * # \$ |
| Z-кр. ШБК, SD | 0,90 [0,10; 1,10] | 0,70 [0,40; 1,00] | 0,00 [-0,40; 0,50] \$ | -0,60 [-1,00; 0,00] * # | -1,00 [-1,30; -0,60] * # \$ |
| МПК ШБК, г/см ² | 1,05 [0,98; 1,10] | 1,04 [0,99; 1,08] | 0,96 [0,91; 1,02] \$ | 0,88 [0,80; 0,93] * # | 0,89 [0,85; 0,92] * # |
| Т-кр. ПОБК, SD | 0,25 [-0,10; 0,50] | -0,10 [-0,30; 0,30] | -0,60 [-0,80; 0,20] \$ | -0,80 [-2,00; -0,60] * # | -1,65 [-2,50; -1,20] * # \$ |
| Z-кр. ПОБК, SD | 0,07 [0,88; 2,40] | 0,70 [0,30; 1,10] | -0,10 [-0,30; 0,30] \$ | -0,20 [-1,30; -0,10] * # | -1,85 [-2,20; -1,50] * # \$ |
| МПК ПОБК, г/см ² | 1,07 [0,88; 1,12] | 1,09 [1,05; 1,14] | 1,01 [0,98; 1,05] \$ | 0,93 [0,83; 1,01] # | 0,94 [0,92; 0,97] * # |

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3.

У 28,9% пациентов с ХЛЛ (они составили группу 3) на старте исследования выявлена остеопения в ШБК: Т- и/или Z-критерий входил в диапазон значений от $-1,0$ до $-2,5$ SD [53]. Так, по сравнению с группой 1 Т-критерий в ПОП был в 5,8 раза ниже по медиане, Z-критерий снижался на 99,2%. В ШБК Т-критерий был снижен в 9,0 раза по медиане, Z-критерий — в 2,5 раза, МПК — на 16,2%.

В ПОБК зафиксировано снижение T-критерия в 5,2 раза по медиане, Z-критерия — в 7,0 раза. По сравнению с группой 2 у больных ХЛЛ с остеопенией отмечено в ПОП значимое снижение T-критерия в 6,0 раза по медиане, Z-критерия — на 99,4%, МПК — на 13,9%; в ШБК значимое снижение T-критерия — в 7,0 раза по медиане, Z-критерия — в 2,1 раза, МПК — на 15,4% по медиане; в ПОБК значимое снижение T-критерия — в 8,0 раза по медиане, Z-критерия — в 5,1 раза, МПК — на 14,7% [5, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26].

Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 признаки остеопении определялись у 31,6% пациентов по показателям остеоденситометрии (T- и/или Z-критерий) во всех исследуемых локализациях. По сравнению с группой 1 в группе 3 через 6 месяцев наблюдения в ПОП T-критерий снижался в 3,0 раза по медиане, Z-критерий — в 3,0 раза. В ШБК T-критерий снизился в 12,5 раза по медиане, Z-критерий — в 3,0 раза, МПК — на 15,2%. В ПОБК T-критерий был снижен в 8,6 раза по медиане, Z-критерий — в 28,4 раза, МПК — на 12,1%. По сравнению с группой 2 в ПОП отмечалось снижение T-критерия в 7,5 раза по медиане, Z-критерия — в 3,13 раза, МПК — на 12,0%. В ШБК T-критерий снижался в 2,6 раза по медиане, Z-критерий — на 100%, МПК — на 9,5%. В ПОБК T-критерий снизился в 2,8 раза по медиане, Z-критерий — в 18,5 раза, МПК — на 6,9% по медиане. Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 по сравнению с данными на старте исследования в ПОП T-критерий снизился в 3,7 раза по медиане, Z-критерий — на 10,0%; в ШБК T-критерий — в 1,5 раза, Z-критерий — в 1,7 раза; в ПОБК T-критерий — в 2,1 раза, Z-критерий — в 9,3 раза [5, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26].

Алгоритм FRAX применяется для оценки вероятности перелома в ближайшие 10 лет у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше. Результатом анализа является 10-летняя вероятность значимых для здоровья переломов таких локализаций, как проксимальный отдел бедренной кости, позвоночник, дистальный отдел предплечья, плечевая кость. По нашим данным, показатель FRAX во всех группах не имел значимых различий на старте и через 6 месяцев исследования ($p > 0,05$) (таблица 6). Таким образом, больные

с ХЛЛ во всех группах имели невысокий риск перелома костей скелета в ближайшие 10 лет.

Таблица 6 — Оценка риска переломов костей скелета в течение 10 лет

| Показатель | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|--------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) |
| FRAX, % (Ме [Q1; Q3]) | 28,50 [25,60; 30,00] | 28,00 [26,80; 30,50] | 27,10 [24,20; 28,70] | 28,70 [23,00; 30,10] | 28,55 [26,20; 31,10] |

Гистологическое исследование препаратов подвздошной кости проводилось только у больных ХЛЛ на старте исследования, в период установления диагноза [24]. Как известно, остеопения и остеопороз проявляются микропереломами. Рентгенологически и макроскопически микропереломы обнаружить невозможно, а микроскопический метод исследования позволяет выявить ряд дополнительных изменений в костной ткани. В костной ткани у больных группы 2 отмечался тонкий компактный слой толщиной не более 0,5–0,6 мм с редкими гаверсовыми каналами, в основном веществе визуализировались единичные лакуны с остеоцитами (рисунок 5). Губчатая часть подвздошной кости содержала костные извитые балки, средний по медиане объем которых в препаратах составил 33,0%. Трабекулы в основном имели ровные края и были покрыты эндостальными клетками (рисунки 5А, 5Б). При анализе ряда препаратов костного мозга выявлялись тонкие, деформированные костные балки с признаками некробиоза (рисунки 5В, 5Г). В эндосте выявлялись клетки уплощенной формы с вытянутыми вдоль поверхности трабекул тонкими ядрами с глыбчатой структурой хроматина. Второй тип выявленных эндостальных клеток относился к остеобластам, характеризовался призматической выпуклой формой с более крупным округлым ядром с ярким мелкозернистым хроматином, видимыми ядрышками. Наличие таких клеток в костной балке сочеталось с полиморфноклеточной инфильтрацией прилежащего костного мозга, наличием пролиферации фибробластов и огрубением стромы за счет волокнистых структур. Костные балки содержали многочисленные лакуны, в которых размещались остециты с округлыми

и вытянутыми ядрами (рисунки 5Д, 5Е). Остеокластическая активность (количество остеокластов и лакун Хаушипа по сравнению с группой 3) была слабо выражена, в единичных полях зрения отмечались остеокласты, бóльшая часть костных балок не имела признаков фестончатой резорбции. Межбалочное пространство заполнено ретикулярной стромой костного мозга и гемопоэтическими клетками.

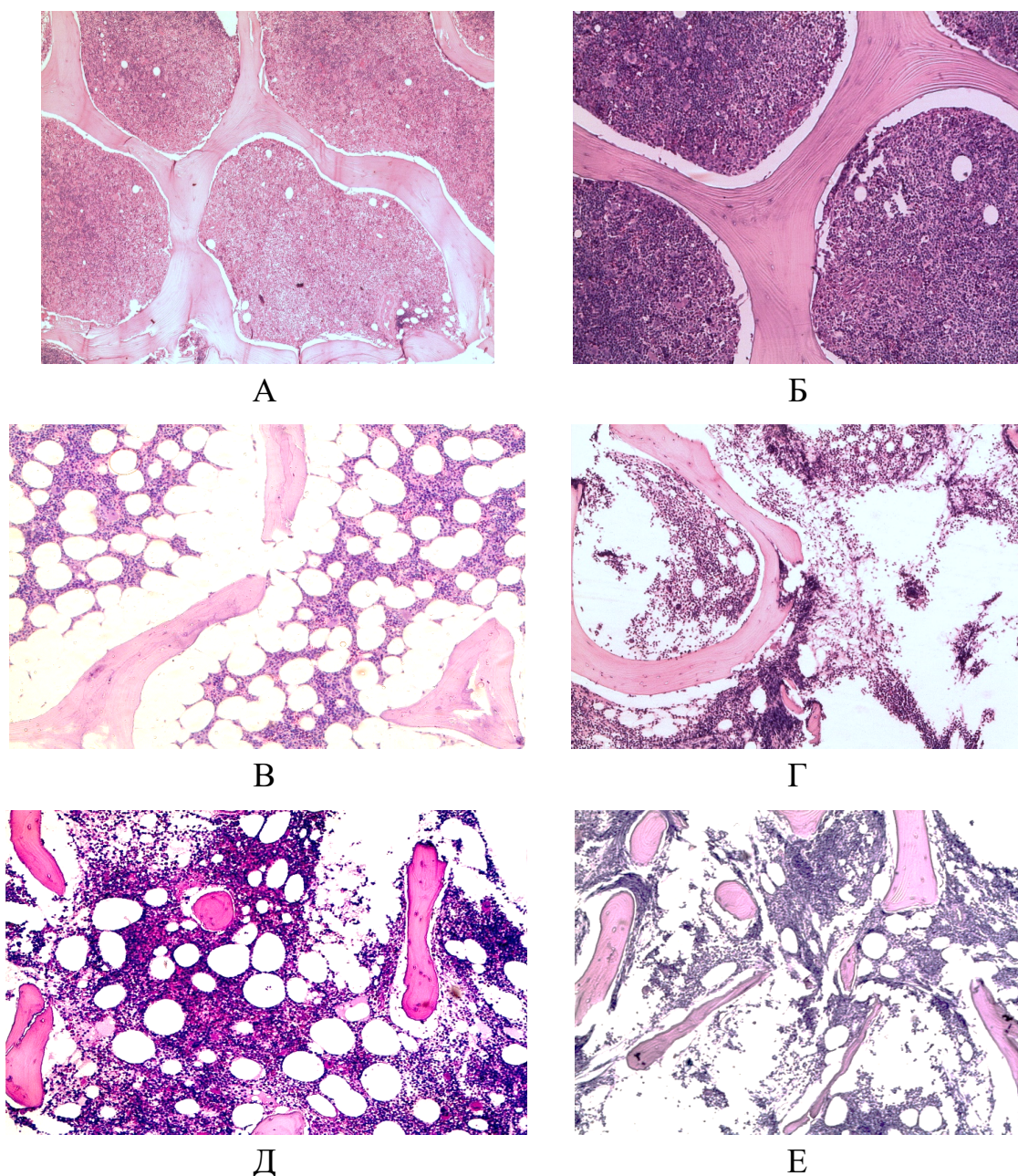
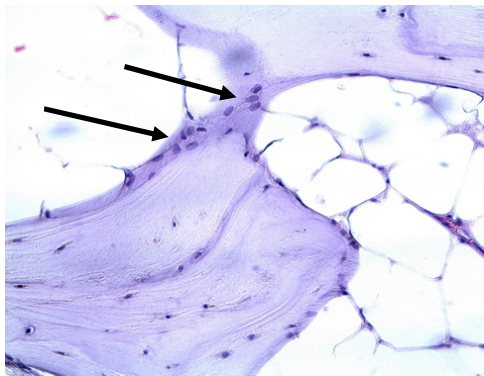
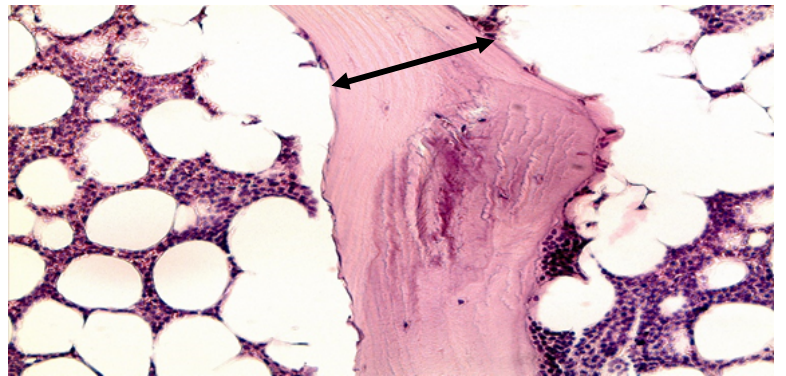


Рисунок 5 — Морфологическая картина изменений в костной ткани трепанобиоптата подвздошной кости у больных ХЛЛ без признаков остеопении. Окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 100$. А, Б — сохранная архитектура костных балок; В, Г, Д, Е — нарушение архитектуры костных балок с отдельно лежащими костными пластинами с истончением и лакунами, заполненными остеоцитами

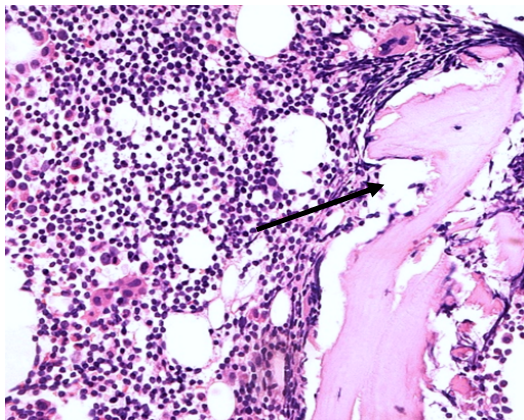
В группе 3 (рисунок 6) препараты подвздошной кости характеризовались незначительным содержанием элементов компактного слоя.



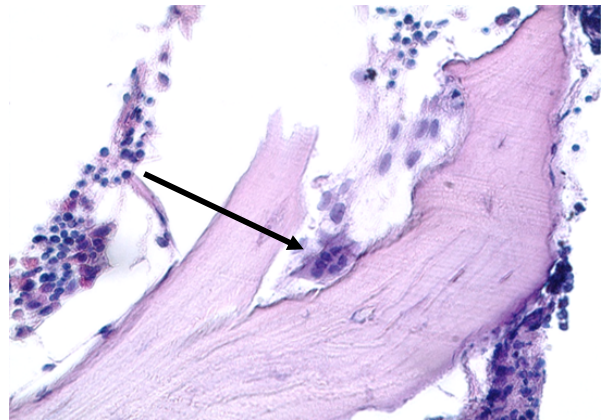
А



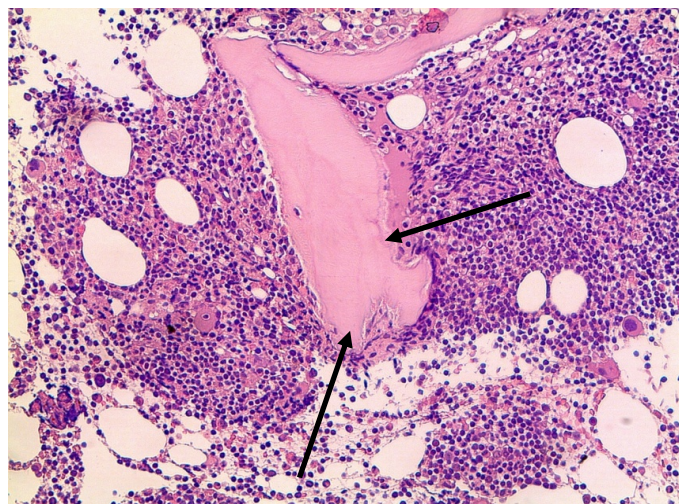
Б



В



Г



Д

Рисунок 6 — Морфологическая картина изменений в костной ткани трепанобиоптата подвздошной кости у больных ХЛЛ и с признаками остеопении. Окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 400$ (А, Г), $\times 200$ (Б, В, Д). А — пролиферация остеобластов (стрелки); Б — толщина костных балок при остеопении у больных ХЛЛ (стрелки); В, Г, Д — резорбция костных балок, многочисленные лакуны Хаушипа и эрозии (стрелки)

В некоторых препаратах компактный слой был истончен, однако признаки остеокластической активности выявлялись лишь по наличию редких эрозивных поверхностей, остеобластическая активность в кортикальной пластинке была мало выражена (рисунок 6А). В губчатой кости определялись истонченные короткие костные балки извитой формы (рисунок 6Б), средний по медиане объем которых в препаратах составил 17,0%. Большая часть костной ткани представлена отдельно лежащими «висячими» костными фрагментами, не связанными друг с другом (рисунок 6В). Трабекулы имели в большинстве полей зрения неровный фестончатый край, отмечались лакуны Хаушипа (рисунки 6В, 6Г, 6Д).

Остеокластическая активность была умеренно повышена по сравнению с группой 2 (рисунок 7А).

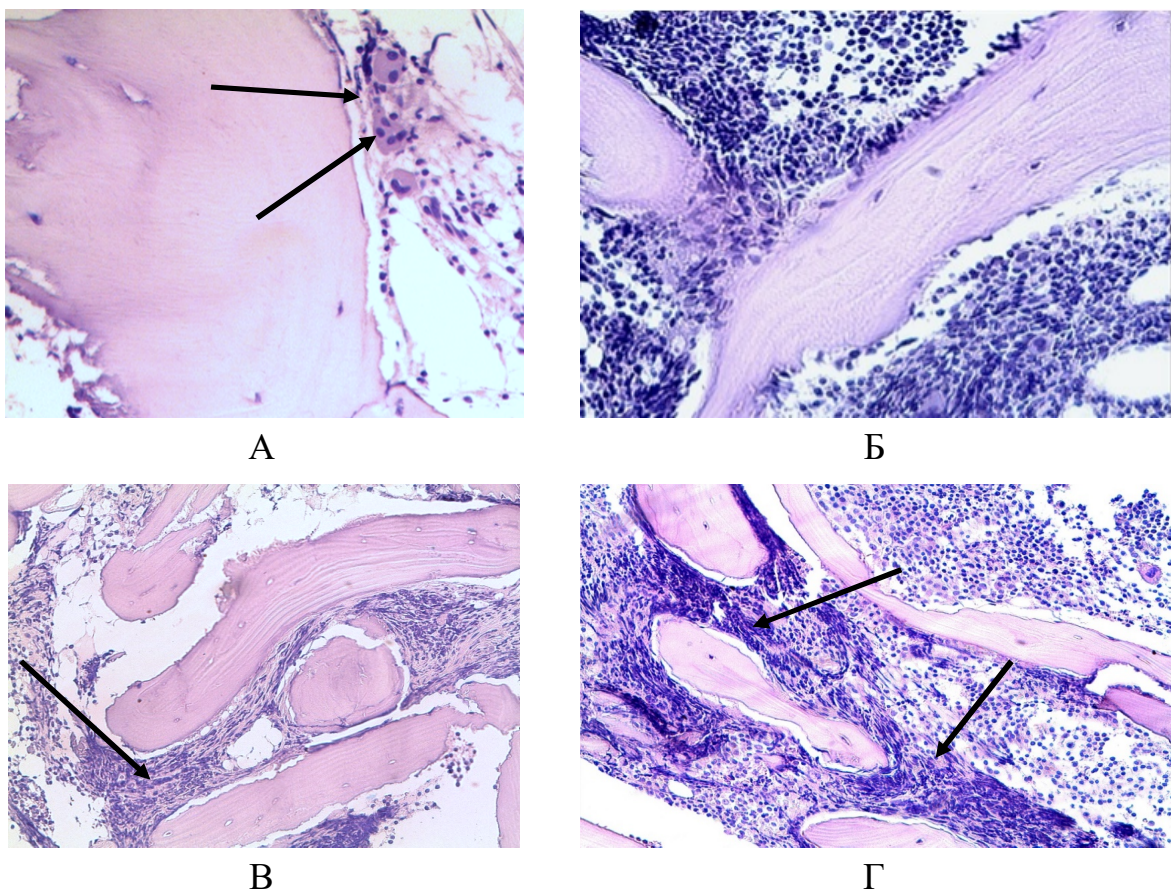
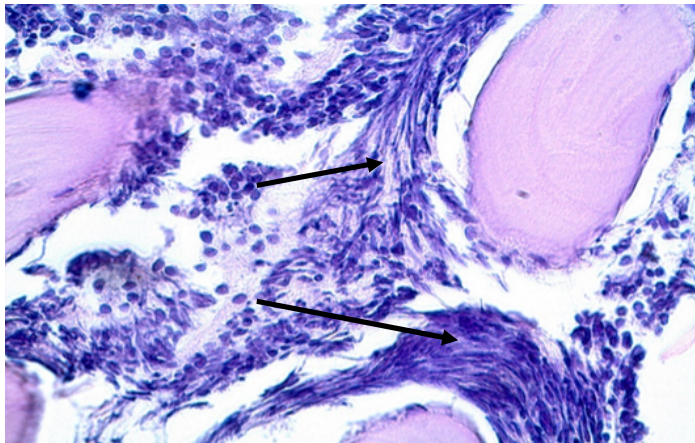


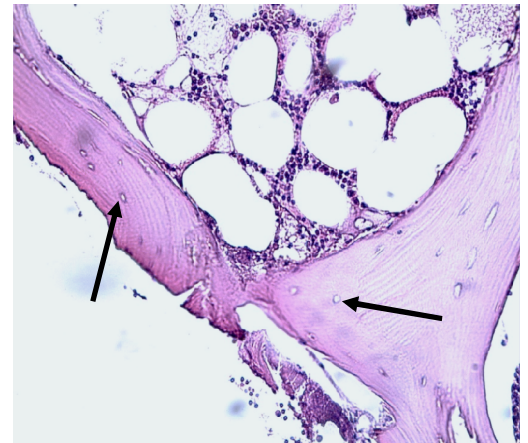
Рисунок 7 — Морфологическая картина изменений в костной ткани трепанобиоптата подвздошной кости у больных ХЛЛ и с признаками остеопении. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 400$ (А, Б), $\times 200$ (В, Г). А — остеокластоподобные клетки (стрелки); Б — полиморфноклеточная инфильтрация зоны резорбции костной ткани; В, Г — тяжи фибробластов, окружающие сохраненные балки и костный детрит в строме костного мозга (стрелки)

В зонах остеоклазии, кроме присутствия многоядерных клеток, отмечалась полиморфноклеточная инфильтрация (рисунки 7Б, 7В) и пролиферирующие фибробласты, формирующие тяжи клеток (рисунки 7В, 7Г).

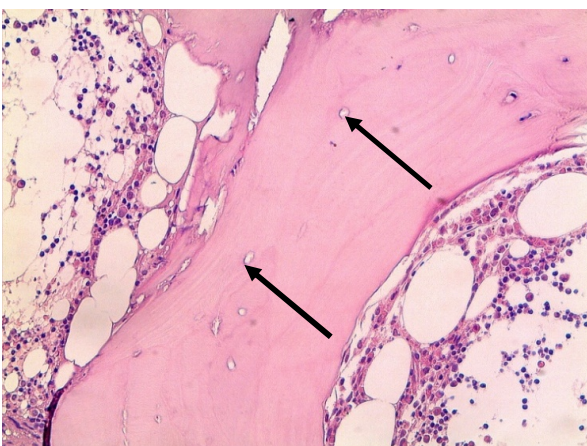
Выраженная клеточная активность сопровождалась появлением коллагеновых волокон и плотных пучков на месте ретикулярной стромы костного мозга (рисунок 8А). Эндостальные клетки были представлены активированными остеобластами с крупными ядрами овальной и округлой формы, продольной ориентации. В ядрах выявлялся мелкозернистый хроматин, визуализировались ядрышки. Часть эндоста содержала плоские клетки более вытянутой формы с веретенообразными ядрами, характерными для покоящихся остеобластов.



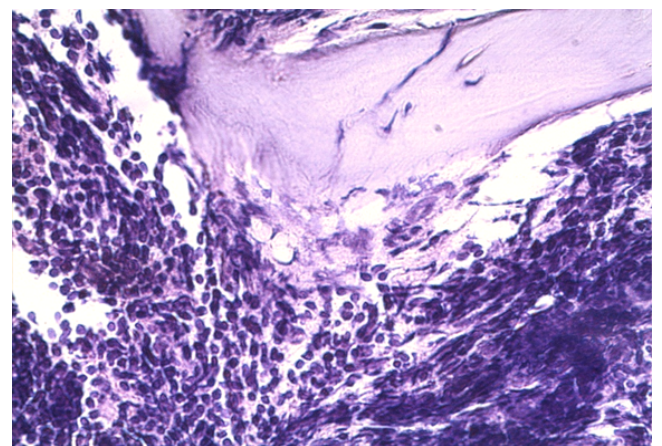
А



Б



В



Г

Рисунок 8 — Морфологическая картина изменений в костной ткани трепанобиоптата подвздошной кости у больных ХЛЛ и с признаками остеопении. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 400$ (А, Г), $\times 200$ (Б, В). А — коллагеновые волокна (стрелки); Б, В — пустующие лакуны остеоцитов (стрелки); Г — некробиоз костных балок

В костных балках присутствовали лакуны с остеоцитами с узкой полоской цитоплазмы и вытянутыми ядрами, при этом значительная часть лакун пустовала (рисунки 8Б, 8В), отмечалось снижение относительного количества остеоцитов в костном веществе. В ряде костных балок обнаруживались участки с дезорганизованным, разволокненным базофильно окрашенным костным матриксом, без эрозий на поверхности балок (признаки некробиоза и гладкой резорбции) (рисунок 8Г). Отмечались немногочисленные зоны формирования остеоида. Межбалочное пространство заполнено стромой костного мозга и гемопоэтическими клетками. Ряд гистологических препаратов характеризовался чередованием зон выраженного снижения клеточности костного мозга и зон активной клеточной пролиферации.

При проведении морфометрического анализа в препаратах костной ткани в группе 3 выявлено, что общий объем костной ткани был значимо снижен, на 48,5% по медиане в сравнении с группой 2 (таблица 7). В группе 3 костные балки были истончены, по медиане по сравнению с группой 2 на 73,7%, количество определяемых остеоцитов снижалось на 76,0%, остеобластов — на 80,0%, количество остеокластов было выше на 100% [24]. Морфометрически объем костной ткани в группе 2 соответствовал значениям в группе контроля и аналогичным показателям у других исследователей [8, 9].

Таблица 7 — Показатели морфометрического анализа костной ткани у больных ХЛЛ на старте исследования

| Показатели, Me [Q1; Q3] | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n=54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n=22) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Объем костной ткани, % | 33,00 [27,00; 36,00] | 17,00 [11,00; 17,00] # |
| Толщина костных балок, рix | 38,00 [34,00; 56,00] | 10,00 [10,00; 13,00] # |
| Остеоциты, мм ² | 125,00 [85,00; 145,00] | 30,00 [17,50; 30,00] # |
| Остеобласты, мм ² | 12,50 [7,50; 12,50] | 2,50 [0,00; 2,50] # |
| Остеокласты, мм ² | 1,25 [0,00; 3,75] | 2,50 [2,50; 5,00] # |
| Примечание: # — статистически значимые (p<0,05) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни. | | |

3.3. Роль изменений ремоделирования костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

Для оценки костного обмена общепринятым в клинической практике считается измерение концентрации в сыворотке общего и ионизированного кальция, фосфора, витамина D, общей и костной фракции щелочной фосфатазы, паратгормона и тестостерона [33]. В нашем исследовании оценивалась концентрация в сыворотке общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, витамина D и тестостерона. Витамин D способствует всасыванию кальция в кишечнике и минерализации костной ткани за счет различных механизмов; кальций и фосфор являются основными неорганическими компонентами костной ткани, участвующими в минерализации костного матрикса; тестостерон способствует костеобразованию, активность остеобластов зависит от его концентрации [23, 24, 121, 199, 330].

При оценке показателей минерально-костного обмена на старте исследования во всех группах не обнаружено значимых отличий концентрации в сыворотке общего и ионизированного кальция по медианам (таблица 8) [15, 23, 24]. В группах 2 и 3 на старте и через 6 месяцев у больных ХЛЛ концентрация общего кальция в сыворотке по медиане не выходила за пределы референсных значений (2,1–3,0 ммоль/л). В группе 2 на старте исследования концентрация в сыворотке ионизированного кальция соответствовала референсным значениям (1,10–1,35 ммоль/л) по медиане; в группе 3 наблюдались значения ниже референсных по медиане (менее 1,1 ммоль/л). Через 6 месяцев в группах 2 и 3 концентрация ионизированного кальция в сыворотке по медиане не выходила за пределы референсных значений. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке в группе 3 через 6 месяцев значительно увеличилась на 14,4% по медиане по сравнению с результатом на старте исследования, но не имела отличий с группами 1 и 2. В группе 2 концентрация фосфора в сыворотке на старте исследования соответствовала референсным значениям (0,87–1,45 ммоль/л)

по медиане и не имела отличий с группой 1. В группе 2 через 6 месяцев концентрация фосфора в сыворотке была выше на 26,4% по медиане по сравнению с группой 1, но не выходила за пределы референсных значений. В группе 3 на старте исследования концентрация фосфора в сыворотке была ниже референсных значений (менее 0,87 ммоль/л) по медиане, отличалась от группы 1, была значимо ниже на 45,2% по медиане по сравнению с группой 2. В группе 3 через 6 месяцев наблюдения концентрация фосфора в сыворотке была ниже референсных значений, отличалась от группы 1, значимо снижалась на 53,0% по медиане по сравнению с группой 2 [15, 23, 24].

Таблица 8 — Показатели минерально-костного обмена в сыворотке при ХЛЛ

| Показатели, Ме [Q1; Q3] | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 мес. (n = 24) |
| Кальций общ., ммоль/л | 2,42 [2,37; 2,50] | 2,47 [2,39; 2,56] | 2,42 [2,39; 2,46] | 2,41 [1,74; 2,54] | 2,40 [2,28; 2,51] |
| Кальций иониз., ммоль/л | 1,17 [1,14; 1,19] | 1,17 [1,13; 1,21] | 1,18 [1,15; 1,24] | 1,04 [0,21; 1,07] | 1,19 [1,18; 1,24] \$ |
| Фосфор, ммоль/л | 0,91 [0,85; 0,98] | 1,15 [0,95; 1,19] | 1,15 [1,06; 1,24] * | 0,63 [0,21; 0,92] * # | 0,54 [0,42; 0,94] * # |
| РІСР, нг/мл | 29,44 [27,08; 33,04] | 26,68 [23,24; 33,76] | 34,04 [24,16; 40,36] | 11,00 [9,92; 12,16] * # | 7,22 [5,92; 8,76] * # \$ |
| СТХІ, пг/мл | 572,57 [378,55; 681,49] | 558,54 [442,13; 643,72] | 561,87 [487,43; 795,19] | 825,19 [807,41; 909,63] * # | 1070,36 [1028,14; 1222,21] * # \$ |
| Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3. | | | | | |

Дополнительными маркерами костного ремоделирования принято считать С-концевой пропептид проколлагена типа I (РІСР), он указывает на интенсивность синтеза костного матрикса; С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХІ), который позволяет оценить разрушение костной ткани [70]. В группе 2 по сравнению с группой 1 не обнаружено значимых различий концентрации в сыворотке РІСР и СТХІ на старте и через 6 месяцев исследования.

В группе 3 концентрация в сыворотке РІСР на старте исследования была значимо ниже в 2,7 раза по медиане по сравнению с группой 1, ниже в 2,4 раза

по сравнению с группой 2. Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 концентрация в сыворотке PСР снизилась в 4,1 раза по медиане по сравнению с группой 1, в 4,7 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 3 через 6 месяцев наблюдения концентрация в сыворотке PСР снизилась на 34,4% по медиане. В группе 3 концентрация в сыворотке СТХІ на старте исследования была выше на 44,1% по медиане по сравнению с группой 1, на 47,7% — по сравнению с группой 2. Через 6 месяцев в группе 3 концентрация в сыворотке СТХІ увеличивалась на 86,9% по медиане по сравнению с группой 1, на 90,5% — по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 3 через 6 месяцев наблюдения концентрация СТХІ выросла на 29,7% по медиане.

В сыворотке оценивали факторы, которые участвуют в минерализации костной ткани, кальций-фосфорном обмене, регуляции костной массы (таблица 9). Так, в группе 2 на старте исследования концентрация в сыворотке общего витамина D по медиане соответствовала критериям недостаточности (20–30 нг/мл), но не имела отличий с группой 1 [15, 23, 24, 68]. В группе 2 на старте исследования концентрация тестостерона в сыворотке по медиане соответствовала референсным значениям (2,47–6,73 нг/мл) и не имела значимых различий с группой 1. В группе 2 через 6 месяцев исследования концентрация витамина D в сыворотке значимо снизилась до критериев дефицита (менее 20 нг/мл) и была значимо ниже на 45,2% по медиане по сравнению с группой 1. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 концентрация витамина D в сыворотке значимо снизилась на 39,3% по медиане. В группе 2 через 6 месяцев наблюдения концентрация тестостерона в сыворотке не изменялась по сравнению с группой 1. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 концентрация тестостерона в сыворотке также не изменилась [15, 23, 24].

Таблица 9 — Показатели ремоделирования костной ткани у больных ХЛЛ

| Показатели, Ме [Q1; Q3] | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 мес. (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 месяцев (n = 24) |
| Витамин D, нг/мл | 31,00 [24,50; 40,00] | 28,00 [25,00; 31,00] | 17,00 [14,00; 22,00] * \$ | 8,00 [6,00; 13,00] * # | 9,70 [6,70; 14,00] * # |
| Тестостерон, нг/мл | 2,64 [2,05; 3,12] | 3,26 [2,02; 3,85] | 2,61 [2,52; 2,67] | 2,28 [2,09; 2,36] | 1,90 [1,80; 2,00] * # \$ |
| Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3. | | | | | |

В группе 3 на старте исследования концентрация витамина D в сыворотке по медиане соответствовала дефициту и была значимо снижена на 74,2% по медиане в сравнении с группой 1, на 71,4% по медиане — в сравнении с группой 2. В группе 3 через 6 месяцев наблюдения концентрация витамина D в сыворотке была снижена на 68,7% по медиане по сравнению с группой 1, на 42,9% — по сравнению с группой 2. В группе 3 на старте исследования концентрация тестостерона в сыворотке была ниже референсных значений по медиане (менее 2,47 нг/мл), но не имела значимых отличий с группами 1 и 2. В группе 3 через 6 месяцев наблюдения концентрация тестостерона в сыворотке снижалась на 28,0% по медиане по сравнению с группой 1, на 27,2% — по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте исследования через 6 месяцев наблюдения в группе 3 значимо снижалась концентрация тестостерона в сыворотке на 16,7% по медиане [15, 23, 24].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, регулируя деградацию структурных белков, таких как коллаген и эластин. ММР в костной ткани исследовали только на старте исследования. В группе 3 в костной ткани выявлено значимое снижение концентрации ММР-2 на 85,1% по медиане и увеличение концентрации ММР-9 на 79,8% в сравнении с группой 2 (таблица 10). ММР-2 и ММР-9 участвуют в процессах костного ремоделирования. ММР-2 играет ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса в процессе остеогенеза, а ММР-9

способствует дифференцировке остеокластов, отражая активность костной перестройки [24, 294].

Таблица 10 — Концентрация матричных металлопротеиназ в костной ткани у больных ХЛЛ

| Показатели, нг/мл (Ме [Q1; Q3]) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n=54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n=22) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| ММР-2 | 83,78 [49,59; 163,94] | 12,50 [12,50; 26,71] # |
| ММР-9 | 2,42 [1,21; 4,02] | 4,35 [3,93; 4,89] # |
| Примечание: # — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни. | | |

3.4. Показатели редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе

3.4.1. Показатели редокс-статуса в костной ткани у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Известно, что В-клетки при ХЛЛ способны к генерации большого количества АФК, индуцируя окислительный стресс [188, 190, 302]. Оценку редокс-статуса в костной ткани проводили на старте исследования у больных ХЛЛ. Выраженность окислительного стресса оценивали опосредованно по содержанию в костной ткани остатков пероксидации липидов, карбонильных остатков окисления белков, резервно-адаптационному потенциалу, рассчитываемому по показателям окислительной деструкции белков, и общему антиоксидантному статусу.

В группе 3 по сравнению с группой 2 на старте исследования в гептановой фазе липидного экстракта статистически значимо увеличено содержание ДК на 48,7% по медиане, КД и СТ — на 77,3%, ШО — в 17,4 раза по медиане (таблица 11). В изопропанольной фазе липидного экстракта значимо увеличивается уровень ДК — на 52,3% по медиане, КД и СТ — в 4,9 раза, ШО — в 3,5 раза [16, 23, 24].

Таблица 11 — Содержание продуктов ПОЛ в костной ткани у больных ХЛЛ

| Показатели, е. и. о. (Ме [Q1; Q3]) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n = 54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n = 22) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| ДК (г) | 0,606 [0,596; 0,614] | 0,901 [0,861; 0,939] # |
| КД и СТ (г) | 0,044 [0,037; 0,054] | 0,078 [0,076; 0,085] # |
| ШО (г) | 0,007 [0,007; 0,011] | 0,122 [0,101; 0,176] # |
| ДК (и) | 0,491 [0,483; 0,518] | 0,748 [0,684; 0,769] # |
| КД и СТ (и) | 0,104 [0,100; 0,121] | 0,511 [0,508; 0,610] # |
| ШО (и) | 0,016 [0,015; 0,018] | 0,056 [0,051; 0,071] # |
| Примечание: # — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни; (г) — гептановая фаза липидного экстракта костной ткани; (и) — изопропанольная фаза. | | |

В группе 3 по сравнению с группой 2 в костной ткани в спонтанном режиме детекции статистически значимо увеличивается суммарное количество продуктов ОМБ — в 2,03 раза по медиане, суммарное количество АДНФГ — в 2,01 раза и КДНФГ — на 90,5% по медиане (таблица 12). В ультрафиолетовой части спектра увеличивается содержание АДНФГ на 97,0% по медиане, в видимой части спектра — на 88,4% по медиане, что соответствует продуктам нейтрального и основного характера. В ультрафиолетовой части спектра значимо увеличивается содержание КДНФГ — в 2,03 раза по медиане [25].

Таблица 12 — Содержание продуктов ОМБ в костной ткани у больных ХЛЛ

| Показатели, у. е. /мг белка (Ме [Q1; Q3]) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n = 54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n = 22) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| СП S ОМБ | 9,99 [9,14; 15,07] | 20,27 [20,23; 24,79] # |
| СП S АДНФГ | 9,21 [8,44; 13,29] | 18,54 [18,03; 21,81] # |
| СП S АДНФГ, uv | 9,11 [8,33; 12,74] | 17,95 [17,22; 20,43] # |
| СП S АДНФГ, vs | 0,43 [0,11; 0,65] | 0,81 [0,59; 1,11] # |
| СП S КДНФГ | 1,16 [0,71; 1,43] | 2,21 [1,72; 2,51] # |
| СП S КДНФГ, uv | 1,06 [0,71; 1,41] | 2,15 [1,69; 2,41] # |
| СП S КДНФГ, vs | 0,02 [0,01; 0,06] | 0,05 [0,03; 0,09] |
| МК S ОМБ | 171,32 [146,78; 188,64] | 266,84 [247,76; 288,76] # |
| МК S АДНФГ | 124,82 [108,38; 132,82] | 189,08 [173,64; 203,51] # |

Продолжение Таблицы 12

| Показатели, у. е./мг белка (Ме [Q1; Q3]) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n = 54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n = 22) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| МК S АДНФГ, uv | 86,11 [73,75; 92,15] | 128,42 [119,65; 141,63] # |
| МК S АДНФГ, vs | 38,72 [31,24; 40,78] | 57,94 [53,98; 64,43] # |
| МК S КДНФГ | 47,19 [41,21; 55,82] | 77,76 [74,12; 85,24] # |
| МК S КДНФГ, uv | 43,78 [38,41; 52,05] | 72,39 [69,23; 79,64] # |
| МК S КДНФГ, vs | 3,73 [3,01; 4,23] | 5,36 [4,89; 6,08] # |
| РАП, % (Ме [Q1; Q3]) | 93,33 [90,35; 94,71] | 62,53 [59,99; 70,56] # |
| Примечание: # — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни; СП — спонтанный режим спектрофотометрии, МК — металл-катализируемый режим спектрофотометрии; S — суммарное содержание продуктов ОМБ; АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидразоны; КДНФГ — кетон-динитрофенилгидразоны; uv — продукты, определяемые в ультрафиолетовой области спектра; vs — продукты, определяемые в видимой области спектра. | | |

В группе 3 по сравнению с группой 2 в костной ткани в металл-индуцированном режиме выявлено увеличение суммарного количества ОМБ на 55,8% по медиане, суммарного количества АДНФГ — на 51,5%, КДНФГ — на 64,8%. Содержание АДНФГ в костной ткани было увеличено в ультрафиолетовой части спектра на 49,1% по медиане, в видимой части спектра — на 49,6% по медиане. Содержание КДНФГ в костной ткани в ультрафиолетовой части спектра увеличивались на 65,3% по медиане, в видимой части спектра — на 43,7%. В группе 3 значимо снижался РАП, на 33,0% по медиане, преимущественно в связи с избыточным накоплением АДНФГ и КДНФГ в спонтанном режиме [25].

При оценке ОАС в костной ткани установлено, что в группе 3 по сравнению с группой 2 показатель значимо снижался на 30,7% по медиане (таблица 13) [25, 26].

Таблица 13 — Общий антиоксидантный статус в костной ткани у больных ХЛЛ

| Показатель | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) (n = 54) | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) (n = 22) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| ОАС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3]) | 0,88 [0,81; 1,04] | 0,61 [0,49; 0,62] # |
| Примечание: # — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2 по критерию Манна — Уитни. | | |

3.4.2. Показатели редокс-статуса в сыворотке у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

Оценку редокс-статуса в сыворотке проводили на старте и в динамике 6-месячного наблюдения. Первоначально выраженность окислительного стресса оценивали по количеству продуктов пероксидации липидов в сыворотке (таблица 14) [26]. В группе 2 на старте исследования по сравнению с группой 1 было значимо увеличено содержание в гептановой фазе ДК — в 41,6 раза по медиане, КД и СТ — в 88,0 раза, ШО — в 19,3 раза; в изопропанольной фазе ДК — в 10,6 раза, КД и СТ — в 10,7 раза, ШО — в 3,3 раза. Через 6 месяцев в группе 2 по сравнению с группой 1 в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки повышалась концентрация ДК — в 57,1 раза по медиане, КД и СТ — в 114,0 раза, ШО — в 20,3 раза; в изопропанольной фазе ДК — в 19,0 раза, КД и СТ — в 33,9 раза, ШО — в 5,2 раза. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев наблюдения в группе 2 в сыворотке в гептановой фазе значимо увеличилось содержание ДК — на 37,5% по медиане, КД и СТ — на 29,5%; в изопропанольной фазе ДК — на 79,9%, КД и СТ — в 3,2 раза, ШО — на 59,0% [26].

Таблица 14 — Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке у больных ХЛЛ

| Показатели, е. и. о. (Ме [Q1; Q3]) | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 месяцев (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 месяцев (n = 24) |
| ДК (г) | 0,014 [0,013; 0,014] | 0,582 [0,561; 0,613] * | 0,800 [0,776; 0,804] * \$ | 0,679 [0,534; 0,680] * # | 1,126 [1,087; 1,309] * # \$ |
| КД и СТ (г) | 0,001 [0,001; 0,002] | 0,088 [0,077; 0,093] * | 0,114 [0,109; 0,139] * \$ | 0,097 [0,092; 0,103] * # | 0,161 [0,137; 0,193] * # \$ |
| ШО (г) | 0,003 [0,002; 0,004] | 0,058 [0,040; 0,062] * | 0,061 [0,026; 0,096] * | 0,075 [0,048; 0,075] * | 0,089 [0,043; 0,135] * # |
| ДК (и) | 0,049 [0,047; 0,051] | 0,518 [0,500; 0,527] * | 0,932 [0,912; 0,942] * \$ | 0,611 [0,608; 0,624] * # | 1,312 [1,286; 1,547] * # \$ |
| КД и СТ (и) | 0,025 [0,023; 0,027] | 0,267 [0,235; 0,281] * | 0,847 [0,829; 0,856] * \$ | 0,305 [0,293; 0,317] * # | 1,193 [1,169; 1,407] * # \$ |
| ШО (и) | 0,012 [0,011; 0,016] | 0,039 [0,033; 0,047] * | 0,062 [0,041; 0,074] * \$ | 0,031 [0,026; 0,046] * # | 0,087 [0,042; 0,105] * # \$ |

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3; (г) — гептановая фаза липидного экстракта сыворотки; (и) — изопропанольная фаза.

В группе 3 на старте исследования по сравнению с группой 1 в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки зафиксировано увеличение ДК в 48,5 раза по медиане, КД и СТ — в 97,0 раза, ШО — в 25,0 раза; в изопропанольной фазе ДК — в 12,5 раза, КД и СТ — в 12,2 раза, ШО — в 2,6 раза. По сравнению с группой 2 в гептановой фазе увеличивалось содержание ДК — в 11,6 раза по медиане, КД и СТ — на 11,0% по медиане; в изопропанольной фазе ДК — на 18,0%, КД и СТ — на 14,5%, снижалось содержание ШО на 20,5% по медиане. Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 по сравнению с группой 1 в гептановой фазе значительно увеличилось содержание в сыворотке ДК — в 80,4 раза по медиане, КД и СТ — в 161,0 раза, ШО — в 29,7 раза; в изопропанольной фазе ДК — в 26,8 раза, КД и СТ — в 47,7 раза и ШО — в 7,3 раза [26].

По сравнению с группой 2 в группе 3 через 6 месяцев наблюдения в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки было увеличено содержание ДК — на 58,0% по медиане, КД и СТ — на 42,0%, ШО — на 46,0%; в изопропанольной фазе ДК, КД и СТ — на 40,8%, ШО — на 41,0%. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев наблюдения в группе 3 в гептановой фазе значительно увеличилось содержание ДК — на 65,8% по медиане, КД и СТ — на 66,0%; в изопропанольной фазе ДК — в 2,2 раза по медиане, КД и СТ — в 3,9 раза, ШО — в 2,8 раза [26].

Показатели ОМБ в сыворотке также оценивали в двух временных точках исследования: на старте и через 6 месяцев (таблица 15). В группе 2 на старте исследования в спонтанном режиме по сравнению с группой 1 было увеличено суммарное содержание продуктов ОМБ в сыворотке — на 9,9% по медиане, суммарное содержание АДНФГ — на 9,1%. В группе 2 в сыворотке в ультрафиолетовом спектре содержание АДНФГ на старте исследования в спонтанном режиме было увеличено на 9,1% по медиане. В металл-индуцированном режиме в группе 2 на старте исследования по сравнению с группой 1 содержание АДНФГ в сыворотке в видимой части спектра было увеличено на 28,0% по медиане. В группе 2 на старте исследования было значительно увеличено суммарное содержание в сыворотке КДНФГ — на 38,3% по медиане.

В группе 2 по сравнению с группой 1 содержание в сыворотке КДНФГ в ультрафиолетовой части спектра на старте исследования было увеличено на 77,9% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 содержание в сыворотке КДНФГ в видимом спектре на старте исследования было снижено на 21,9% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 был снижен РАП на 26,7% по медиане.

Таблица 15 — Содержание продуктов ОМБ в сыворотке у больных ХЛЛ

| Показатели, у. е./мг белка (Ме [Q1; Q3]) | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---|----------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 месяцев (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 месяцев (n = 24) |
| СП S ОМБ | 27,15 [26,69; 27,97] | 29,84 [27,58; 31,77] * | 33,63 [33,55; 40,42] * \$ | 39,98 [36,73; 41,96] * # | 49,76 [45,91; 51,79] * # \$ |
| СП S АДНФГ | 26,19 [25,73; 26,96] | 28,56 [26,84; 30,65] * | 32,47 [32,34; 38,27] * \$ | 38,37 [34,75; 40,27] * # | 47,77 [44,05; 49,49] * # \$ |
| СП S АДНФГ, uv | 25,78 [25,32; 26,53] | 28,13 [26,48; 30,21] * | 32,43 [31,87; 37,61] * \$ | 37,71 [33,77; 39,68] * # | 46,29 [42,63; 48,01] * # \$ |
| СП S АДНФГ, vs | 0,42 [0,34; 0,46] | 0,39 [0,33; 0,44] | 0,66 [0,47; 0,66] * \$ | 0,89 [0,66; 0,98] * # | 1,76 [1,19; 1,76] * # \$ |
| СП S КДНФГ | 0,97 [0,83; 1,07] | 1,06 [0,81; 1,13] | 1,28 [1,08; 1,54] * \$ | 1,88 [1,67; 1,97] * # | 2,04 [1,68; 2,28] * # |
| СП S КДНФГ, uv | 0,92 [0,81; 1,02] | 1,03 [0,78; 1,11] | 1,23 [1,03; 2,09] * \$ | 1,78 [1,61; 1,86] * # | 1,88 [1,48; 2,08] * # |
| СП S КДНФГ, vs | 0,04 [0,03; 0,04] | 0,03 [0,03; 0,04] | 0,05 [0,04; 0,06] | 0,11 [0,06; 0,11] * # | 0,19 [0,12; 0,19] * # \$ |
| МК S ОМБ | 40,24 [37,89; 40,89] | 40,63 [40,38; 43,82] | 41,31 [38,98; 59,57] | 54,37 [49,39; 56,11] * # | 69,21 [67,27; 73,91] * # \$ |
| МК S АДНФГ | 36,09 [33,76; 36,49] | 32,98 [31,68; 36,44] | 36,33 [33,73; 54,28] | 45,94 [40,99; 46,91] * # | 59,24 [56,27; 63,52] * # \$ |
| МК S АДНФГ, uv | 34,38 [32,14; 35,08] | 31,18 [29,62; 34,21] | 34,09 [31,51; 51,49] | 40,56 [35,28; 41,19] * # | 52,98 [50,19; 57,31] * # \$ |
| МК S АДНФГ, vs | 1,61 [1,53; 1,62] | 2,06 [1,79; 2,06] * | 2,35 [2,21; 2,78] * \$ | 5,56 [5,57; 5,71] * # | 6,15 [6,08; 6,32] * # \$ |
| МК S КДНФГ | 4,13 [3,79; 4,39] | 5,71 [4,85; 6,72] * | 5,13 [4,59; 5,29] * | 8,47 [8,41; 9,71] * # | 10,36 [10,01; 10,81] * # \$ |
| МК S КДНФГ, uv | 3,08 [3,51; 3,91] | 5,48 [4,61; 6,32] * | 4,81 [4,31; 4,94] * | 7,78 [7,68; 8,96] * # | 9,14 [8,98; 9,42] * # \$ |
| МК S КДНФГ, vs | 0,32 [0,28; 0,36] | 0,25 [0,21; 0,26] * | 0,33 [0,31; 0,35] \$ | 0,74 [0,71; 0,74] # | 1,15 [0,96; 1,49] * # \$ |
| РАП, % (Ме [Q1; Q3]) | 38,48 [35,64; 47,05] | 28,22 [23,74; 37,11] * | 35,65 [29,65; 35,65] * \$ | 21,33 [18,55; 24,69] * # | 12,38 [10,38; 12,72] * # \$ |

Примечание: * — статистически значимые (p < 0,05) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3.

Через 6 месяцев в группе 2 в спонтанном режиме детекции в сыворотке по сравнению с группой 1 значительно увеличилось суммарное содержание продуктов ОМБ — на 23,9% по медиане. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 2 в сыворотке увеличилось суммарное содержание продуктов ОМБ на 12,7% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 в спонтанном режиме через 6 месяцев наблюдения в сыворотке значительно увеличилось суммарное содержание АДНФГ — на 24,0% по медиане. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 в спонтанном режиме через 6 месяцев увеличилось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 13,7% по медиане. В группе 2 через 6 месяцев по сравнению с группой 1 в спонтанном режиме детекции в ультрафиолетовой части спектра увеличивалось содержание АДНФГ — на 25,8% по медиане. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 2 в спонтанном режиме в ультрафиолетовой части спектра содержание АДНФГ в сыворотке увеличилось на 15,3% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 через 6 месяцев наблюдения в спонтанном режиме в видимой части спектра содержание АДНФГ в сыворотке увеличилось на 57,1% по медиане. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 через 6 месяцев наблюдения в спонтанном режиме в видимой части спектра содержание АДНФГ в сыворотке увеличилось в 1,7 раза по медиане.

Через 6 месяцев в группе 2 по сравнению с группой 1 в сыворотке в спонтанном режиме значительно увеличилось суммарное содержание КДНФГ — на 32,0% по медиане. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 в спонтанном режиме суммарное содержание КДНФГ в сыворотке увеличилось на 20,8% по медиане. В группе 2 через 6 месяцев по сравнению с группой 1 в спонтанном режиме детекции в ультрафиолетовой части спектра увеличивалось содержание КДНФГ — на 33,7% по медиане. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 2 в спонтанном режиме содержание КДНФГ в сыворотке в ультрафиолетовом спектре увеличилось на 19,4% по медиане. В металл-катализируемом режиме видимого спектра

в сыворотке в группе 2 через 6 месяцев наблюдения по сравнению с группой 1 значимо увеличилось суммарное содержание АДНФГ — на 46,0% по медиане. Через 6 месяцев наблюдения в группе 2 по сравнению со стартом содержание АДНФГ в сыворотке в видимом спектре значимо увеличилось на 14,1% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 через 6 месяцев в металл-катализируемом режиме значимо увеличивалось суммарное содержание в сыворотке КДНФГ — на 24,2% по медиане. В группе 2 в металл-катализируемом режиме по сравнению с группой 1 через 6 месяцев наблюдения в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в ультрафиолетовом спектре — на 56,2% по медиане. В группе 2 по сравнению со стартом исследования в металл-катализируемом режиме в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в видимом спектре — на 32,0% по медиане. В группе 2 по сравнению с группой 1 в сыворотке через 6 месяцев РАП снизился на 7,4% по медиане. В группе 2 по сравнению с результатом на старте в сыворотке РАП увеличился на 26,3% по медиане.

В группе 3 на старте исследования в спонтанном режиме детекции было значимо увеличено содержание суммарного количества ОМБ в сыворотке — на 47,3% по медиане по сравнению с группой 1 и на 34,0% по сравнению с группой 2. В группе 3 на старте исследования в спонтанном режиме детекции было увеличено содержание суммарного количества АДНФГ в сыворотке на 46,5% по медиане по сравнению с группой 1 и на 34,3% по сравнению с группой 2. В группе 3 в спонтанном режиме в ультрафиолетовом спектре на старте исследования в сыворотке увеличено содержание АДНФГ — на 46,3% по медиане по сравнению с группой 1 и на 34,1% по сравнению с группой 2. В группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре на старте исследования в сыворотке было увеличено содержание АДНФГ в 2,1 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 2,3 раза по сравнению с группой 2. В группе 3 на старте исследования в спонтанном режиме детекции было увеличено содержание суммарного количества КДНФГ в сыворотке на 93,8% по медиане по сравнению с группой 1 и на 77,4% по сравнению с группой 2. В группе 3

в спонтанном режиме в ультрафиолетовом спектре на старте исследования в сыворотке увеличено содержание КДНФГ на 93,5% по медиане по сравнению с группой 1 и на 72,8% по сравнению с группой 2. В группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре на старте исследования в сыворотке было увеличено содержание КДНФГ в 2,8 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 3,7 раза по сравнению с группой 2.

В металл-катализируемом режиме детекции в группе 3 на старте исследования было значимо увеличено суммарное содержание продуктов ОМБ в сыворотке — на 35,1% по медиане по сравнению с группой 1 и на 33,8% по сравнению с группой 2. В группе 3 на старте исследования в металл-катализируемом режиме детекции было увеличено суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 27,3% по медиане по сравнению с группой 1 и на 39,3% по сравнению с группой 2. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре на старте исследования в сыворотке увеличено содержание АДНФГ на 18,0% по медиане по сравнению с группой 1 и на 30,1% по сравнению с группой 2. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре на старте исследования в сыворотке было увеличено содержание АДНФГ в 3,5 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 2,7 раза по сравнению с группой 2. В металл-катализируемом режиме детекции в группе 3 на старте исследования было увеличено суммарное содержание КДНФГ в сыворотке в 2,1 раза по медиане по сравнению с группой 1 и на 48,3% по медиане по сравнению с группой 2. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре на старте исследования в сыворотке увеличено содержание КДНФГ в 2,5 раза по медиане по сравнению с группой 1 и на 42,0% по медиане по сравнению с группой 2. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре на старте исследования в сыворотке было увеличено содержание КДНФГ в 2,3 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 3,0 раза по сравнению с группой 2. В группе 3 по сравнению с группой 1 на старте исследования РАП в сыворотке был снижен на 44,6% по медиане, по сравнению с группой 2 — на 24,4%.

Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 в спонтанном режиме детекции в сыворотке значимо увеличивалось суммарное содержание продуктов ОМБ на 83,3% по медиане по сравнению с группой 1 и на 48,0% по сравнению с группой 2. В группе 3 через 6 месяцев наблюдения по сравнению с результатом на старте в спонтанном режиме значимо увеличилось суммарное содержание продуктов ОМБ в сыворотке на 24,5% по медиане. В группе 3 через 6 месяцев исследования в спонтанном режиме детекции увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 82,4% по медиане по сравнению с группой 1 и на 47,1% по сравнению с группой 2. Через 6 месяцев по сравнению с результатом на старте исследования в группе 3 в спонтанном режиме увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 24,5% по медиане. В группе 3 в спонтанном режиме в ультрафиолетовом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание АДНФГ на 79,6% по медиане по сравнению с группой 1 и на 42,7% по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в спонтанном режиме в ультрафиолетовом спектре увеличивалось содержание АДНФГ в сыворотке на 22,8% по медиане. В группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание АДНФГ в 4,2 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 2,7 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре увеличивалось содержание АДНФГ в сыворотке на 97,8% по медиане. В группе 3 через 6 месяцев исследования в спонтанном режиме детекции увеличивалось суммарное содержание КДНФГ в сыворотке в 2,1 раза по медиане по сравнению с группой 1 и на 60,0% по медиане по сравнению с группой 2. В группе 3 в спонтанном режиме в ультрафиолетовом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в 2,0 раза по медиане по сравнению с группой 1 и на 52,8% по медиане по сравнению с группой 2. В группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в 4,8 раза по медиане по сравнению с группой 1

и в 3,8 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в спонтанном режиме в видимом спектре увеличивалось содержание КДНФГ в сыворотке на 72,7% по медиане. В металл-катализируемом режиме через 6 месяцев наблюдения в группе 3 в сыворотке значимо увеличивалось суммарное содержание продуктов ОМБ — на 72,0% по медиане по сравнению с группой 1 и на 67,5% по сравнению с группой 2. В группе 3 через 6 месяцев наблюдения по сравнению с результатом на старте в металл-катализируемом режиме значимо увеличилось суммарное содержание продуктов ОМБ в сыворотке — на 27,3% по медиане. В группе 3 через 6 месяцев исследования в металл-катализируемом режиме детекции увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке — на 64,1% по медиане по сравнению с группой 1 и на 63,1% по сравнению с группой 2. Через 6 месяцев по сравнению с результатом на старте исследования в группе 3 в металл-катализируемом режиме увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 29,0% по медиане. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание АДНФГ на 54,1% по медиане по сравнению с группой 1 и на 55,4% по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 30,6% по медиане. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание АДНФГ в 3,8 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 2,6 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре увеличивалось суммарное содержание АДНФГ в сыворотке на 10,6% по медиане. Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 в металл-катализируемом режиме детекции увеличивалось суммарное содержание КДНФГ в сыворотке в 2,5 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 2,0 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в металл-катализируемом

режиме увеличивалось суммарное содержание КДНФГ в сыворотке на 22,3% по медиане. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в 3,0 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 1,9 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в металл-катализируемом режиме в ультрафиолетовом спектре увеличивалось суммарное содержание КДНФГ в сыворотке на 17,5% по медиане. В группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре через 6 месяцев исследования в сыворотке увеличивалось содержание КДНФГ в 3,6 раза по медиане по сравнению с группой 1 и в 3,5 раза по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте через 6 месяцев исследования в группе 3 в металл-катализируемом режиме в видимом спектре увеличивалось суммарное содержание КДНФГ в сыворотке на 55,4% по медиане. Через 6 месяцев наблюдения в группе 3 снижался РАП в сыворотке — на 67,8% по медиане по сравнению с группой 1 и на 65,3% по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте в группе 3 через 6 месяцев наблюдения в сыворотке РАП снизился на 42,0% по медиане.

В группе 2 на старте и через 6 месяцев исследования по сравнению с группой 1 в сыворотке не найдено значимых различий концентрации ОАС по медиане (таблица 16) [26]. По сравнению со стартом в группе 2 концентрация ОАС в сыворотке по медиане значимо не изменялась. В группе 3 по сравнению с группой 1 на старте исследования концентрация ОАС в сыворотке была снижена на 53,8% по медиане, по сравнению с группой 2 — на 47,4%. Через 6 месяцев наблюдения концентрация ОАС в сыворотке в группе 3 снизилась на 73,1% по медиане по сравнению с группой 1 и в 3,8 раза по медиане по сравнению с группой 2. По сравнению с результатом на старте исследования в группе 3 через 6 месяцев концентрация ОАС в сыворотке снизилась на 41,8% по медиане [26].

Таблица 16 — Общий антиоксидантный статус в сыворотке у больных ХЛЛ

| Показатель | Группа 1 Здоровые (n = 20) | Группа 2 (ХЛЛ – ОП) | | Группа 3 (ХЛЛ + ОП) | |
|---|----------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | | Старт (n = 54) | 6 месяцев (n = 52) | Старт (n = 22) | 6 месяцев (n = 24) |
| ОАС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3]) | 1,97 [1,89; 2,27] | 1,73 [1,54; 2,01] | 2,03 [1,78; 2,35] | 0,91 [0,85; 0,94] * # | 0,53 [0,43; 0,54] * # \$ |
| Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 по критериям Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Уилкоксона; # — с группой 2; \$ — различия на 6-й месяц по сравнению со стартом в группах 2 и 3. | | | | | |

3.5. Роль окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

Для определения роли различных факторов в патогенезе снижения МПК у больных ХЛЛ в группе 3 были использованы методы линейной и логистической регрессии и корреляционного анализа.

Первоначально нами были выявлены взаимосвязи между показателями денситометрии и морфометрическими показателями костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении (таблица 17).

Таблица 17 — Корреляция между показателями денситометрии и морфометрией костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении

| Показатели | Т-кр. ПОП, SD | МПК ПОП, г/см ² | Т-кр. ШБК, SD | МПК ШБК, г/см ² | Т-кр. ПОБК, SD | МПК ПОБК, г/см ² |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Объем костной ткани, % | 0,86 * | 0,86 * | 0,88 * | 0,78 * | 0,78 * | 0,20 |
| Толщина костных балок, рiх | 0,73 * | 0,63 * | 0,75 * | 0,75 * | 0,85 * | 0,21 |
| Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * — статистически значимые ($p < 0,05$) связи. | | | | | | |

По шкале Чеддока высокой силы прямая связь выявлена между Т-критерием в ПОП и объемом костной ткани; Т-критерием в ШБК и объемом костной ткани; Т-критерием в ПОБК и объемом костной ткани; Т-критерием в ПОП и толщиной костных балок; Т-критерием в ШБК и толщиной костных

балок; Т-критерием в ПОБК и толщиной костных балок; МПК в ПОП и объемом костной ткани; МПК в ШБК и объемом костной ткани; МПК в ШБК и толщиной костных балок. Прямая связь заметной силы обнаружена между МПК в ПОП и толщиной костных балок.

Для выявления связи между выраженностью окислительного стресса и признаками остеопении у больных ХЛЛ нами проведен корреляционный анализ между содержанием продуктов ПОЛ, продуктов ОМБ, ОАС в костной ткани и показателями остеоденситометрии (таблицы 18–20) [16, 23, 25, 26]. Нами обнаружена высокой силы обратная связь между Т-критерием в ПОБК и содержанием КД и СТ в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани; Т-критерием в ПОБК и содержанием ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта костной ткани; МПК в ПОБК и содержанием КД и СТ в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани; МПК в ПОБК и содержанием ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта костной ткани. Заметной силы обратная связь выявлена между Т-критерием в ШБК и содержанием ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта костной ткани; МПК в ШБК и содержанием ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта костной ткани. Обратная связь умеренной силы обнаруживается между Т-критерием в ШБК и содержанием КД и СТ в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани; Т-критерием в ПОБК и содержанием ШО в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани; МПК в ШБК и содержанием КД и СТ в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани; МПК в ПОБК и содержанием ШО в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани (таблица 18) [16, 23].

Таблица 18 — Корреляция между показателями остеоденситометрии и содержанием продуктов ПОЛ в костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении

| Показатели, е. и. о. | Т-кр. ПОП, SD | МПК ПОП, г/см ² | Т-кр. ШБК, SD | МПК ШБК, г/см ² | Т-кр. ПОБК, SD | МПК ПОБК, г/см ² |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| ДК (и) | 0,14 | 0,05 | 0,12 | 0,12 | 0,23 | 0,23 |
| КД и СТ (г) | 0,03 | 0,04 | -0,45 * | -0,45 * | -0,82 * | -0,82 * |

Продолжение Таблицы 18

| Показатели, е. и. о. | Т-кр. ПОП, SD | МПК ПОП, г/см ² | Т-кр. ШБК, SD | МПК ШБК, г/см ² | Т-кр. ПОБК, SD | МПК ПОБК, г/см ² |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| ШО (г) | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,23 | -0,41 * | -0,41 * |
| ДК (и) | -0,05 | -0,03 | 0,16 | 0,16 | 0,01 | 0,01 |
| КД и СТ (и) | -0,24 | -0,25 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 |
| ШО (и) | -0,24 | -0,24 | -0,67 * | -0,67 * | -0,89 * | -0,89 * |
| Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * — статистически значимые (p<0,05) связи; (г) — гептановая фаза липидного экстракта костной ткани; (и) — изопропанольная фаза. | | | | | | |

На следующем этапе проведен корреляционный анализ между показателями денситометрии и содержанием продуктов ОМБ в костной ткани [25]. Выявлена высокой силы обратная связь между Т-критерием в ШБК и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в спонтанном режиме; Т-критерием в ШБК и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОБК и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в металл-индуцированном режиме; МПК в ПОБК и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в металл-индуцированном режиме. Заметная обратная связь определяется между Т-критерием в ПОП и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в металл-индуцированном режиме; Т-критерием в ПОБК и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в металл-индуцированном режиме; Т-критерием в ПОБК и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального и основного характера в металл-индуцированном режиме; Т-критерием в ПОБК и содержанием в костной ткани КДНФГ нейтрального характера в металл-индуцированном режиме; МПК в ПОП и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в металл-индуцированном режиме; МПК в ШБК и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в металл-индуцированном режиме; МПК в ПОБК и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в металл-индуцированном режиме; МПК в ПОБК и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального и основного характера в металл-индуцированном режиме; МПК в ПОБК и содержанием в костной ткани

КДНФГ нейтрального характера в металл-индуцированном режиме (таблица 19) [25].

Таблица 19 — Корреляция между показателями остеоденситометрии и ОМБ в костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении

| Показатели, у. е./мг белка | Т-кр. ПОП, SD | МПК ПОП, г/см ² | Т-кр. ШБК, SD | МПК ШБК, г/см ² | Т-кр. ПОБК, SD | МПК ПОБК, г/см ² |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| СП S ОМБ | -0,40 * | -0,37 * | -0,81 * | -0,03 | -0,36 * | -0,07 |
| СП S АДНФГ | -0,38 * | -0,36 * | -0,80 * | -0,03 | -0,07 | -0,07 |
| СП S АДНФГ, uv | -0,37 * | -0,35 * | -0,81 * | -0,03 | -0,07 | -0,07 |
| СП S АДНФГ, vs | 0,03 | 0,03 | -0,05 | -0,31 * | -0,07 | 0,09 |
| СП S КДНФГ | -0,28 | -0,24 | -0,05 | -0,31 * | 0,09 | 0,09 |
| СП S КДНФГ, uv | -0,39 * | -0,35 * | -0,05 | -0,31 * | 0,09 | 0,09 |
| СП S КДНФГ, vs | -0,17 | -0,16 | -0,16 | -0,09 | -0,31 * | -0,31 * |
| МК S ОМБ | -0,47 * | -0,43 * | 0,12 | -0,38 * | -0,60 * | -0,51 * |
| МК S АДНФГ | -0,41 * | -0,37 * | 0,13 | -0,38 * | -0,61 * | -0,60 * |
| МК S АДНФГ, uv | -0,41 * | -0,41 * | -0,33 * | -0,33 * | -0,55 * | -0,55 * |
| МК S АДНФГ, vs | -0,37 * | -0,33 * | -0,07 | -0,44 * | -0,66 * | -0,66 * |
| МК S КДНФГ | -0,29 | -0,28 | 0,13 | -0,38 * | -0,61 * | -0,60 * |
| МК S КДНФГ, uv | -0,24 | -0,23 | 0,14 | -0,38 * | -0,61 * | -0,61 * |
| МК S КДНФГ, vs | -0,51 * | -0,51 * | -0,18 | -0,58 * | -0,77 * | -0,77 * |
| РАП, % | 0,63 * | 0,64 * | -0,07 | -0,08 | 0 | 0 |

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * — статистически значимые ($p < 0,05$) связи; СП — спонтанный режим спектрофотометрии; МК — металл-катализируемый режим спектрофотометрии; S — суммарное содержание продуктов ОМБ; АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидразоны; КДНФГ — кетон-динитрофенилгидразоны; uv — продукты, определяемые в ультрафиолетовой области спектра; vs — продукты, определяемые в видимой области спектра.

Умеренной силы обратная связь установлена между Т-критерием в ПОП и суммарным содержанием продуктов ОМБ в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОП и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОП и содержанием в костной ткани КДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОБК

и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОБК и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в спонтанном режиме; Т-критерием в ПОП и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в металл-катализируемом режиме; Т-критерием в ПОП и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального и основного характера в металл-катализируемом режиме; Т-критерием в ШБК и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального характера в металл-катализируемом режиме; МПК в ПОП и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в спонтанном режиме; МПК в ПОП и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; МПК в ПОП и содержанием в костной ткани КДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; МПК в ШБК и содержанием в костной ткани АДНФГ основного характера в спонтанном режиме; МПК в ШБК и содержанием в костной ткани КДНФГ нейтрального характера в спонтанном режиме; МПК в ПОБК и содержанием в костной ткани КДНФГ основного характера в спонтанном режиме; МПК в ПОП и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в металл-катализируемом режиме; МПК в ПОП и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального и основного характера в металл-катализируемом режиме; МПК в ШБК и суммарным содержанием в костной ткани продуктов ОМБ в металл-катализируемом режиме; МПК в ШБК и содержанием в костной ткани АДНФГ нейтрального и основного характера в металл-катализируемом режиме; МПК в ШБК и содержанием в костной ткани КДНФГ нейтрального характера в металл-катализируемом режиме. Заметная прямая связь обнаружена между РАП в костной ткани и Т-критерием, МПК в ПОП [25].

Заметная прямая связь обнаружена между концентрацией ОАС в костной ткани и Т-критерием, МПК в ШБК. Умеренной силы прямая связь выявляется между концентрацией ОАС в костной ткани и Т-критерием, МПК в ПОП (таблица 20) [25].

Таблица 20 — Корреляция между показателями остеоденситометрии и ОАС в костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении

| Показатели | Т-кр. ПОП, SD | МПК ПОП, г/см ² | Т-кр. ШБК, SD | МПК ШБК, г/см ² | Т-кр. ПОБК, SD | МПК ПОБК, г/см ² |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| ОАС, ммоль/л | 0,32 * | 0,32 * | 0,51 * | 0,51 * | 0,27 | 0,27 |
| Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * — статистически значимые (p<0,05) связи. | | | | | | |

С целью расчета вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ дальнейший анализ проводили с применением линейной регрессии. Для связи показателей редокс-статуса с признаками остеопении были использованы показатели продуктов ПОЛ, ОМБ, РАП и ОАС в сыворотке и костной ткани на старте и через 6 месяцев наблюдения.

На первом этапе создана математическая модель, которая показывает взаимосвязь между увеличением содержания продуктов ПОЛ в костной ткани и увеличением содержания продуктов ПОЛ в сыворотке (таблица 21) [19].

Таблица 21 — Модель связи содержания продуктов ПОЛ в костной ткани с содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке на старте

| Модель | Признаки | Коэффициенты | p |
|---|-------------|--------------|-----------|
| adjusted R ² = 0,36; p = 0,003 | Intercept | 0,49817 | < 0,001 * |
| | КД и СТ (г) | -0,40958 | 0,03754 * |
| | ШО (г) | 0,66482 | 0,00107 * |
| Группа 3 | | 0,27 | 0,128 |
| Примечание: * — статистически значимые (p<0,05) различия. | | | |

Данный способ позволил отказаться от повторной трепанобиопсии гребня подвздошной кости. Модель имеет следующее уравнение (1):

$$x = 0,5 - 0,41 \cdot \text{КД и СТ} (г) + 0,66 \cdot \text{ШО} (г), \quad (1)$$

где x — содержание ДК в костной ткани в изопропанольной фазе на старте исследования;

КД и СТ (г) — содержание кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте исследования;

ШО (г) — содержание оснований Шиффа в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте исследования.

На втором этапе математического моделирования с помощью критерия Спирмена на старте исследования нами обнаружена взаимосвязь между снижением МПК в ШБК и увеличением содержания ДК в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте исследования (таблица 22) [18].

Таблица 22 — Модель связи МПК в ШБК с содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке на старте

| Модель | Признаки | Коэффициенты | p |
|---|-----------|--------------|-----------|
| adjusted R ² = 0,34; p = 0,001 | Intercept | 1,3960 | < 0,001* |
| | ДК (г) | -0,620 | 0,00156 * |
| Группа 3 | | 0,27 | 0,128 |
| Примечание: * — статистически значимые (p < 0,05) различия. | | | |

Модель имеет следующее уравнение (2):

$$x = 1,396 - 0,62 \cdot \text{ДК (г)}, \quad (2)$$

где x — показатель МПК ШБК (г/см²);

ДК (г) — содержание диеновых конъюгатов в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте.

На заключительном этапе нами создана модель, которая прогнозирует по содержанию ДК в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте и ШО в изопропанольной фазе липидного экстракта сыворотки на старте исследования снижение МПК в ПОБК через 6 месяцев наблюдения (таблица 23) [17].

Таблица 23 — Модель определения МПК в ПОБК через 6 месяцев по содержанию продуктов ПОЛ в сыворотке

| Модель | Признаки | Коэффициенты | p |
|---|-----------|--------------|----------|
| adjusted R ² = 0,71; p = 0,002 | Intercept | 2,39 | < 0,001* |
| | ДК (г) | -1,99 | 0,024 * |
| | ШО (и) | -3,12 | 0,017 * |
| Группа 3 | | 0,27 | 0,128 |
| Примечание: * — статистически значимые (p < 0,05) различия. | | | |

Данная модель, прогнозирующая возникновение остеопении при ХЛЛ через 6 месяцев наблюдения на основе показателей перекисного окисления липидов в сыворотке, описывается следующим уравнением (3):

$$x = 2,39 - 1,99 \cdot \text{ДК (г)} - 3,12 \cdot \text{ШО (и)} + 0,27 \cdot \text{Остеопения}, \quad (3)$$

где x — показатель МПК ПОБК (г/см²);

ДК (г) — содержание диеновых конъюгатов в гептановой фазе липидного экстракта сыворотки на старте;

ШО (и) — содержание оснований Шиффа в изопропанольной фазе липидного экстракта сыворотки на старте.

Признак наличия остеопении был включен в модель, так как улучшал качество прогноза, но не показал статистической значимости (1 — есть, 0 — нет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛЛ — это опухоль, развивающаяся из малых В-лимфоцитов. Для ХЛЛ характерен лимфоцитоз, возможно изолированное поражение лимфатических узлов и селезенки при наличии клональных В-клеток в крови. ХЛЛ является одним из наиболее распространенных гемобластозов у взрослых. Заболеваемость ХЛЛ в мире почти вдвое выше среди мужчин, чем среди женщин, и составила в 2021 г. 4,1 на 100 тыс. населения, в 2022 г. — 4,3, в 2023 г. — 4,6 [79, 163]. В России показатели заболеваемости в последние годы отличались стабильностью: 2,95 на 100 тыс. в 2017 г., 2,64 в 2021 г., 2,58 в 2022 г. и 3,14 в 2023 г. [10, 11].

В этиологии и патогенезе ХЛЛ имеют значение экологические и генетические факторы, включая делецию 13q14, трисомию 12-й пары хромосом, мутации генов варибельной части тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV) и др., участвуют более 50 одномоментных геномных событий, которые затрагивают около 45 локусов, изменяется экспрессия генов транскрипционных факторов, белков апоптоза, факторов внутриклеточной сигнализации и др.; имеют значение эпигенетические изменения в масштабе генома, показана роль микроРНК [22, 91, 136, 175, 196, 251]. При ХЛЛ значимым механизмом для выживания и пролиферации опухолевых В-лимфоцитов выступает ОС [29, 244, 273, 306]. В-лимфоциты при ХЛЛ за счет активации внутриклеточных сигнальных путей способны к усилению окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибирования НАДФН-оксидазы 2-го типа, повышения экспрессии NO-1, глутатионпероксидазы, ферментов рециркуляции глутатиона, СОД-2, тиоредоксинов, снижения экспрессии каталазы, что ведет к формированию порочного круга ОС при ХЛЛ и устойчивости клеток ХЛЛ к окислительному стрессу, противоопухолевой терапии [29, 188, 238, 244, 248, 271, 306].

У больных ХЛЛ значительно чаще по сравнению со здоровыми происходит потеря костной массы, снижение МПК, развитие остеопении, остеопороза. Риск снижения МПК при ХЛЛ составляет 67%, выявляемость остеопороза при ХЛЛ

составляет 14,7%, остеопении — 35% [236, 241]. Средний период между верификацией диагноза ХЛЛ и обнаружением снижения МПК составляет 3,5 года, при этом снижение костной массы выявляется у 49% пациентов [67]. При ХЛЛ снижение МПК напрямую зависит от степени тяжести ХЛЛ, происходит как результат нарушения ремоделирования костной ткани, преобладания остеорезорбции над остеосинтезом за счет взаимодействия лейкемических клеток (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL), клеток костной ткани (синтез факторов роста) с формированием порочного круга разрушения костей и роста опухоли; ограничения провоспалительными факторами при ХЛЛ (TNF- α , IL-1 β и др.) остеобластоиндуцированного формирования костей и стимуляции экспансии остеокластов из CD16⁺ моноцитоидных предшественников при участии или независимо от системы RANKL/RANK; ингибирования дифференцировки остеобластов при участии FGF23, Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B, увеличения соотношения RANKL/OPG [12, 40, 134]. Представлены данные о роли окислительного стресса в патогенезе снижения МПК за счет влияния на активность остеокластов, остеобластов: в остеоцитах в связи с активацией Nrf-2, FGF23, JNK, ERK1/2, NF- κ B увеличивается соотношение RANKL/OPG, ингибируется RUNX2-зависимая транскрипционная активность и дифференцировка остеобластов, снижается минерализация костной ткани из-за апоптоза остеоцитов и/или остеобластов [36, 86, 292, 333]. Данные факты предполагают участие ОС в дисрегуляции ремоделирования костной ткани, снижении МПК при ХЛЛ [30].

На старте нашего исследования пациенты с ХЛЛ были разделены на группы: 54 пациента с ХЛЛ без признаков остеопении по данным денситометрии в соответствии с национальными рекомендациями, критериями ВОЗ и результатами морфологического анализа костной ткани (группа 2) и 22 пациента с ХЛЛ с признаками остеопении (группа 3) [5, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26]. Все пациенты были первичными по ХЛЛ и не проходили до этого специализированного лечения. Остеопения на старте исследования выявлена у 28,9% больных ХЛЛ в ШБК, через 6 месяцев наблюдения остеопения наблюдалась у 31,6% больных во всех исследуемых локализациях: ПОБК, ШБК,

ПОП. По данным морфологического анализа, остеопения у больных ХЛЛ проявляется снижением общего объема костной ткани на 48,5% по медиане и истончением костных балок на 73,7% по сравнению с больными ХЛЛ без изменений МПК, уменьшением количества остеоцитов на 76,0% по медиане, остеобластов — на 80,0% и увеличением количества остеокластов на 100% [24]. По результатам проведенного корреляционного анализа, у больных ХЛЛ с остеопенией снижение общего объема кости и уменьшение толщины костных балок в костной ткани ассоциировано со снижением МПК и Т-критерия по данным остеоденситометрии в ПОП, ШБК и ПОБК.

Группа пациентов с ХЛЛ и остеопенией отличается тяжелым течением опухолевого процесса с преобладанием пациентов со стадиями В (на старте 54,5% против 44,4%, через 6 месяцев — 58,3% против 42,3%) и С (на старте 18,2% против 14,8%, через 6 месяцев 25,0% против 15,4%), им чаще назначают ПХТ (54,5% против 40,7%), в крови увеличено количество лимфоцитов, экспрессирующих антигены опухолевого клона, в сыворотке повышена активность ЛДГ на старте и через 6 месяцев [20, 21, 22]. Для ХЛЛ характерна повышенная активность ЛДГ в сыворотке, она ассоциирована с худшим прогнозом заболевания, отражает интенсивность тканевой деструкции, связанную с активной пролиферацией опухолевого клона лимфоцитов и активацией апоптоза [93]. Активность ЛДГ используется как маркер ответа на ПХТ: ее снижение указывает на эффективность проводимого лечения, а повышение — на прогрессирование ХЛЛ или синдром массивного опухолевого лизиса [148].

В результате проведенного на старте исследования корреляционного анализа нами установлены ассоциации между показателями остеоденситометрии (Т-критерий и МПК в определенной локализации) и количеством в крови $CD5^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD23^+$, $CD43^+$, $CD200^+$ лимфоцитов (рисунок 9). Выявлена обратная связь высокой силы между Т-критерием в ПОП и количеством в крови лимфоцитов $CD5^+$, $CD43^+$, $CD200^+$; МПК в ПОП и количеством лимфоцитов $CD5^+$, $CD43^+$, $CD200^+$; Т-критерием в ШБК и количеством лимфоцитов $CD5^+$, $CD19^+$, $CD23^+$, $CD43^+$; МПК в ШБК и количеством лимфоцитов $CD5^+$, $CD19^+$ [5].

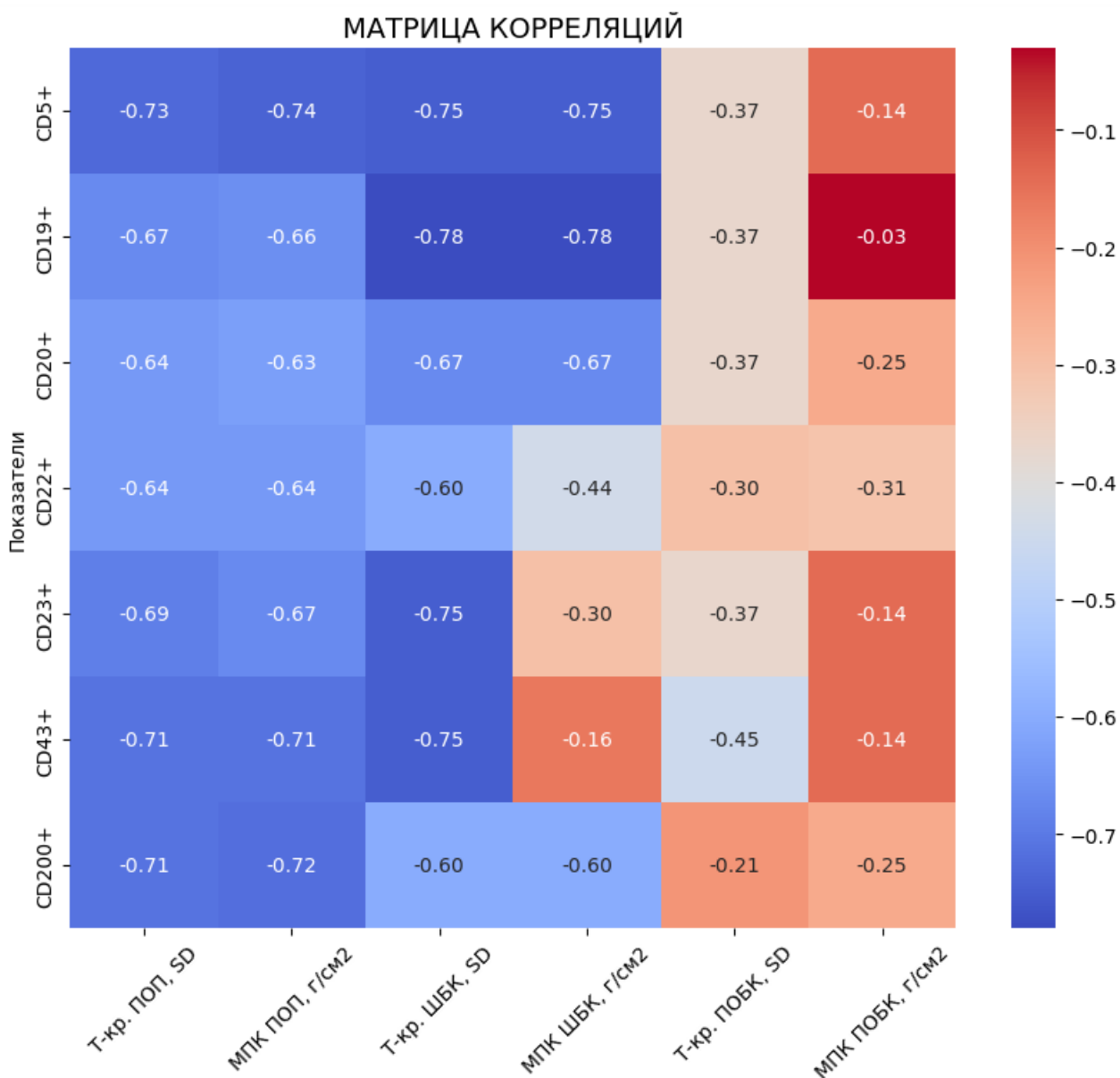


Рисунок 9 — Корреляция между показателями остеоденситометрии и количеством в крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены опухолевого клона, у пациентов с ХЛЛ и остеопенией на старте исследования

Заметная обратная связь обнаруживается между Т-критерием в ПОП и количеством в крови лимфоцитов CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺; Т-критерием в ШБК и количеством лимфоцитов CD20⁺, CD22⁺, CD200⁺; МПК в ПОП и количеством лимфоцитов CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺; МПК в ШБК и количеством лимфоцитов CD20⁺, CD22⁺, CD200⁺. Умеренной силы обратная связь определялась между Т-критерием в ПОБК и количеством в крови лимфоцитов CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺; Т-критерием в ПОБК и количеством лимфоцитов CD43⁺ [5, 13].

Таким образом, у больных ХЛЛ развитие остеопении ассоциировано с увеличением в крови количества CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺ лимфоцитов [5].

Показано, что снижение МПК при ХЛЛ происходит по мере прогрессирования заболевания: на стадии А по Binet зачастую остеодеструктивный процесс затрагивает шейку бедренной кости, а на стадии В и С резорбция костей распространяется на позвоночник, тазовые кости и проксимальные отделы бедренных костей [327]. Снижение МПК у больных ХЛЛ проявляется выраженными нарушениями структуры костного матрикса, дисрегуляцией процессов ремоделирования, истончением костных балок, увеличением количества участков резорбции (лакуны Хаушипа), ассоциированных с активностью остеокластов, снижением числа остеоцитов, остеобластов. Микроокружение костной ткани характеризуется инфильтрацией В-лимфоцитами, локальной генерацией АФК, экспрессией TNF- α , IL-6, RANKL, стимулирующих остеокластогенез, способствующих прогрессированию остеопении. Деструктивные процессы в костной ткани при ХЛЛ имеют преимущественно резорбтивный характер, что коррелирует с клиническими проявлениями остеопении [86, 131, 327].

При лимфопролиферативных заболеваниях опухолевые клетки продуцируют цитокины, которые активируют остеокласты и способствуют резорбции костной ткани [32]. В частности, CD19⁺ лимфоциты участвуют в регуляции продукции аутоантител и TNF- α , IL-6, которые активируют остеокластогенез и резорбцию костной ткани [95]. CD43⁺ взаимодействует с молекулами адгезии и способствует миграции опухолевых клеток, генерации АФК, что опосредованно изменяет ремоделирование и состав костного матрикса [75].

Характерным иммунологическим фенотипом ХЛЛ является коэкспрессия В-клеточных маркеров CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺ и Т-клеточного антигена CD5⁺, что отличает его от других В-клеточных неоплазий. Дополнительно экспрессируются CD23⁺, CD43⁺ и CD200⁺, которые используются для дифференциальной диагностики ХЛЛ и других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Активация CD19⁺ и CD5⁺ ассоциирована с усилением пролиферативного сигнала

и снижением апоптоза, что оказывает влияние на системные воспалительные и аутоиммунные процессы [73].

Нами установлено, что у больных ХЛЛ с остеопенией на старте в сыворотке снижена относительно референсных значений концентрация ионизированного кальция и фосфора, витамина D [15, 23, 24]. Через 6 месяцев у больных ХЛЛ с остеопенией сохраняются низкие концентрации в сыворотке фосфора, общего витамина D и снижается концентрация тестостерона. Неорганический компонент костного матрикса на 60–70% состоит из кристаллов гидроксиапатита $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, которые придают костной ткани жесткость и прочность [324]. Общий и ионизированный кальций является основным компонентом костного матрикса, его содержание в костях регулируется паратиреоидным гормоном, кальцитонином, витамином D, остеокальцином, глюкокортикоидами и другими факторами [336]. Витамин D способствует всасыванию кальция и фосфора в кишечнике и компенсирует их потери с мочой за счет реабсорбции. Тестостерон напрямую активирует остеобласты через андрогеновые рецепторы и рецепторы инсулиноподобного фактора роста — 1, способствует синтезу коллагена [282].

На данном этапе нами создана программа для ЭВМ для расчета вероятности возникновения остеопении на старте исследования у больных ХЛЛ по концентрации в сыворотке фосфора и количеству в крови лимфоцитов с маркерами CD19⁺, CD43⁺ (рисунок 10) [28]. Для создания модели использованы такие показатели, как возраст, концентрация в сыворотке общего и ионизированного кальция, фосфора, тестостерона и витамина D, активность ЛДГ в сыворотке, Т-критерий, МПК в ПОП, ШБК и ПОБК. Модель описывается следующим уравнением (4):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-247,3626 + (0,3505 \cdot CD19^+) + (2,2389 \cdot CD43^+) + (-8,5989 \cdot P))}}, \quad (4)$$

где p — прогноз возникновения остеопении;

CD19⁺, CD43⁺ — количество лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие маркеры;

P — концентрация фосфора в сыворотке.

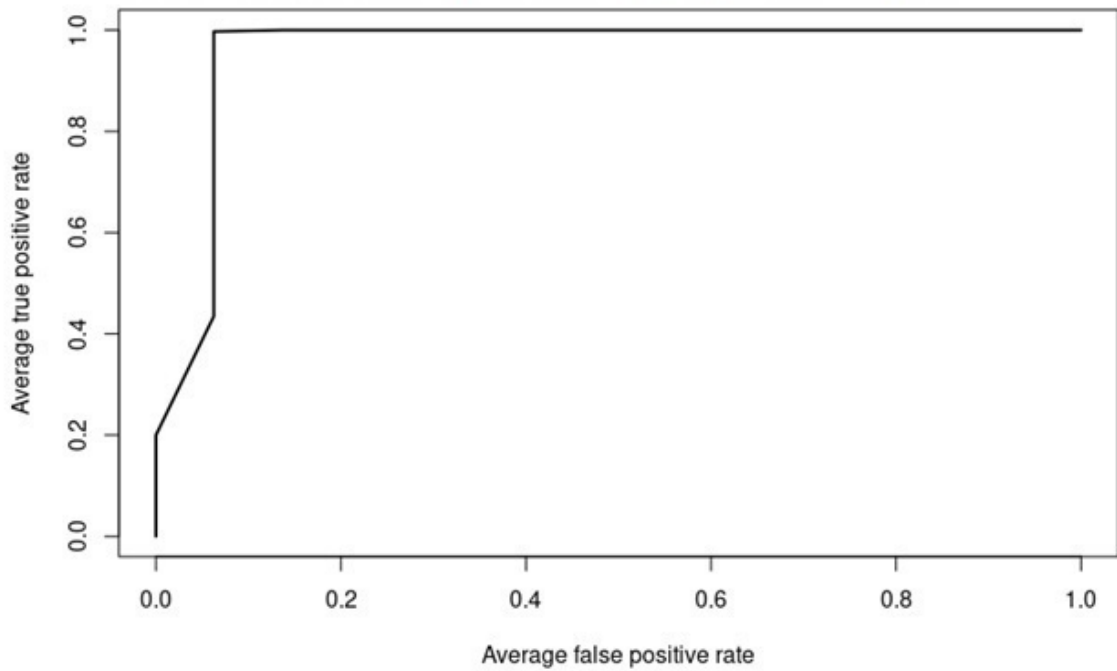


Рисунок 10 — Графическое отображение работы модели прогноза остеопении у пациентов с ХЛЛ (ROC-кривая для модели прогноза остеопении у пациентов с ХЛЛ в зависимости от уровня фосфора сыворотки и экспрессии CD19⁺, CD43⁺ на лимфоцитах периферической крови). Качество модели: точность 0,9048; 95 % доверительный интервал [0,6962; 0,9883]; чувствительность 0,9375; специфичность 0,8000; площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,95

При оценке ремоделирования костной ткани у больных ХЛЛ с остеопенией на старте исследования наблюдалось снижение концентрации P1CP и увеличение концентрации СТХ1 в сыворотке. Аналогичные по направленности изменения концентрации в сыворотке метаболитов коллагена у больных ХЛЛ с остеопенией наблюдались через 6 месяцев: снижалась концентрация P1CP, увеличивалась концентрация СТХ1. В костной ткани на старте исследования у больных ХЛЛ с остеопенией по сравнению с группой 2 обнаружено снижение концентрации MMP-2 и увеличение концентрации MMP-9 [24].

При ХЛЛ снижение МПК обусловлено преобладанием процессов резорбции костной ткани над ее формированием, что приводит к высвобождению кальция во внеклеточную среду, его избыток выводится через почки, что позволяет поддерживать концентрацию кальция в крови на физиологическом уровне, однако в некоторых случаях уровень общего и ионизированного кальция может снижаться [102]. Гипофосфатемия при ХЛЛ связана с активным поглощением

внеклеточного фосфора лейкемическими клетками, что обусловлено интенсивным метаболизмом, направленным на обеспечение дифференцировки и пролиферации [152]. Дефицит витамина D при ХЛЛ ассоциирован с тяжестью опухолевого процесса, что приводит к усилению остеорезорбции, ухудшению прогноза, сокращению общей выживаемости и снижению эффективности ПХТ [138]. У мужчин с ХЛЛ наблюдается снижение концентрации в сыворотке тестостерона, который играет важную роль в снижении МПК, его дефицит способствует угнетению остеобластогенеза. Рецепторы для тестостерона экспрессируются на злокачественных клетках, их активность имеет прогностическое значение при ХЛЛ [331].

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза, для оценки ремоделирования костной ткани используются костная фракция щелочной фосфатазы, N-пропептид проколлагена типа 1, остеокальцин и C-концевой телопептид коллагена I типа. Маркеры костной резорбции включают гидроксипролин, пиридинолин, тартрат-устойчивую кислую фосфатазу 5b, дезоксипиридинолин, карбоксиконцевой поперечно-сшитый телопептид коллагена типа 1 (СТХI) и аминоконцевой поперечно-сшитый телопептид коллагена типа 1 (NTХI) [1, 33, 70]. Оценка сывороточного СТХI в качестве предпочтительного маркера ремоделирования костного матрикса и прогнозирования риска переломов, мониторинга лечения остеопороза рекомендована международными исследовательскими центрами [170]. Маркером костеобразования в современной практике является индикатор синтеза коллагена типа I — P1CP. Коллаген I типа является единственным типом коллагена, содержащимся в костях и сухожилиях. В процессе синтеза коллагена P1CP попадает в кровь, его уровень в сыворотке ассоциирован с синтезом костного коллагена, активностью остеобластов и скоростью образования костной ткани [6, 174, 272].

Металлопротеиназы участвуют в патогенезе многих гемобластозов, в том числе ХЛЛ [102]. Регуляция синтеза ММР обеспечивается остеокластами, остеобластами, фибробластами, цитокинами, половыми гормонами и другими факторами [159]. Снижение экспрессии ММР-2 способствует прогрессированию

остеолиза за счет активации остеопротегерина и FGF-23, которые вырабатываются остеоцитами и остеобластами. Остеокластогенез активируется остеокластогенными цитокинами (IL-7, IL-12p40) и макрофагальным воспалительным белком-1 α , которые при дефиците MMP-2 стимулируют резорбцию костной ткани [94]. MMP-9 участвует в регуляции деградации коллагена, резорбции и регенерации костной ткани [24, 101].

Ведущим механизмом снижения МПК при ХЛЛ выступает окислительный стресс, наблюдаемый как в костной ткани, так и в сыворотке. У больных ХЛЛ с признаками остеопении на старте исследования окислительный стресс в костной ткани проявлялся накоплением в гептановой фазе липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ; в изопропанольной фазе — первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ; в спонтанном режиме детекции ранних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, поздних продуктов ОМБ только нейтрального характера; в металл-индуцированном — ранних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера; снижением РАП и ОАС [16, 23, 25, 26, 30].

У больных ХЛЛ с признаками остеопении в сыворотке на старте исследования окислительный стресс проявлялся накоплением в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции — ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, снижением РАП и ОАС [13, 26]. Через 6 месяцев наблюдения у больных ХЛЛ с остеопенией отмечалось прогрессирование окислительного стресса в сыворотке крови: увеличивалось содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах, увеличивалось содержание ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции, снижались РАП и ОАС [13, 26].

Снижение Т-критерия и МПК в ШБК происходит по мере накопления в костной ткани вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе липидного

экстракта, конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе; снижение Т-критерия и МПК в ПОБК — по мере накопления в костной ткани вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе; снижение Т-критерия и МПК в ПОП — по мере накопления в костной ткани в спонтанном режиме детекции ранних продуктов ОМБ нейтрального характера, поздних продуктов ОМБ основного характера, в индуцированном режиме ранних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера, поздних продуктов ОМБ основного характера; снижение Т-критерия в ШБК — по мере накопления в костной ткани в спонтанном и индуцированном режимах детекции ранних продуктов ОМБ нейтрального характера; МПК в ШБК — по мере накопления в костной ткани в спонтанном режиме детекции ранних продуктов ОМБ основного характера, поздних продуктов ОМБ нейтрального характера, в индуцированном режиме — ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера; Т-критерия и МПК в ПОБК — по мере накопления в костной ткани в спонтанном и индуцированном режимах детекции поздних продуктов ОМБ основного характера, в индуцированном режиме — ранних и поздних продуктов ОМБ нейтрального и основного характера [13, 16, 23, 25, 26]. Снижение Т-критерия и МПК в ПОП происходит по мере снижения РАП и ОАС в костной ткани; Т-критерия и МПК в ШБК — по мере снижения ОАС в костной ткани [25].

Обнаруженные у больных ХЛЛ взаимосвязи между содержанием в костной ткани продуктов окислительной деструкции липидов и белков, общего антиоксидантного статуса и признаками остеопении могут быть обусловлены влиянием окислительного стресса на активность остеокластов и остеобластов с последующим снижением МПК и потерей костной массы [16, 23, 25, 26, 222].

Нами разработана программа для ЭВМ, которая прогнозирует вероятность возникновения остеопении при ХЛЛ на основании концентрации фосфора и оценки резервно-адаптационного потенциала в сыворотке (рисунок 11) [27]. Для моделирования использованы такие показатели, как концентрация в сыворотке общего и ионизированного кальция, фосфора, тестостерона и витамина D,

активность ЛДГ, содержание в сыворотке продуктов ПОЛ и ОМБ, Т-критерий, МПК в ПОП, ШБК и ПОБК. Модель описывается следующим уравнением (5):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,6461 \cdot (-7,00298 \cdot P) + (0,14537 \cdot \text{РАП}) + (-1,28614 \cdot \text{group}))}}, \quad (5)$$

где p — вероятность развития остеопении;

P — концентрация фосфора в сыворотке;

РАП — резервно-адаптационный потенциал, рассчитанный как отношение содержания в сыворотке продуктов ОМБ в спонтанном режиме к металл-катализируемому, результаты металл-катализируемого режима принимаются за 100%;

group — обозначение исследуемой группы (0 — здоровые, 1 — больные ХЛЛ).

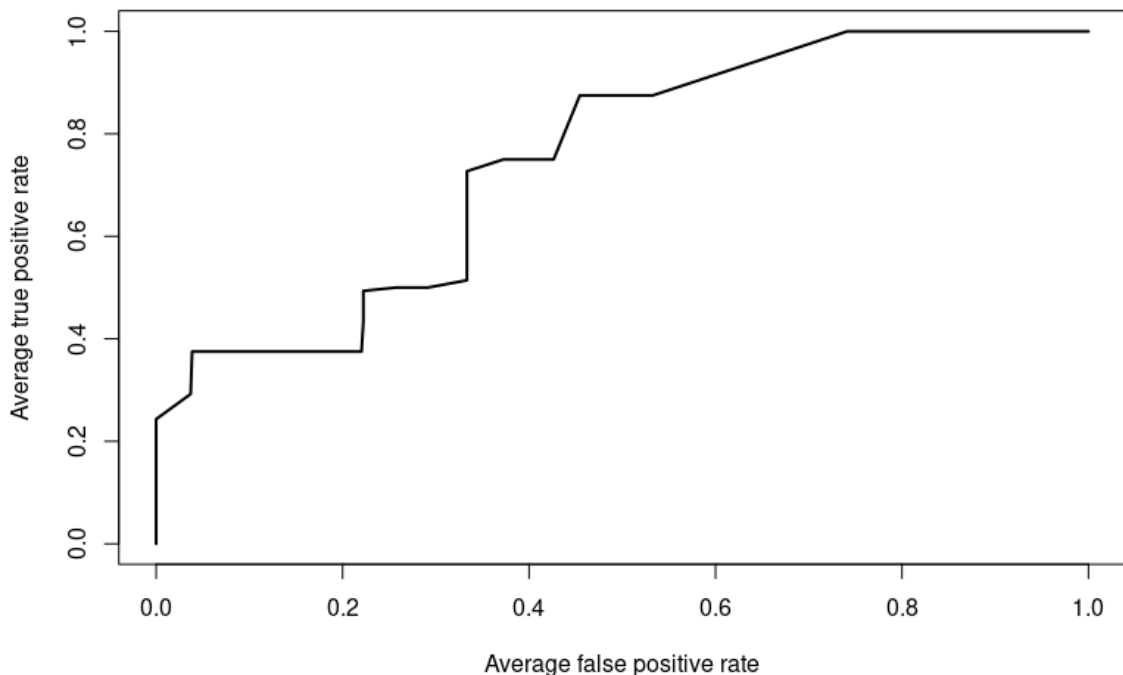


Рисунок 11 — Графическое отображение работы модели вероятности возникновения остеопении при ХЛЛ (ROC-кривая для определения вероятности возникновения остеопении по содержанию продуктов ОМБ и концентрации фосфора в сыворотке при ХЛЛ). Качество модели: точность 0,8857; 95% доверительный интервал [0,7326; 0,968]; чувствительность 0,9667; специфичность 0,4000; AUC = 0,93

Исследование содержания в тканях продуктов окислительной деструкции липидов и белков является общепринятым методом оценки окислительного стресса, в том числе при ХЛЛ; содержание в тканях продуктов ОМБ, в частности 2,4-динитрофенилгидразонов, отражает баланс между прооксидантами и антиоксидантами, скоростью окисления и деструкции белков [250]. В условиях окислительного стресса через активацию сигнальных путей FGF23, Nrf-2, JNK, ERK1/2, NF-κB, RANKL/OPG стимулируются пролиферация, дифференцировка и повышается продолжительность жизни остеокластов, снижается активность остеобластов, повышается их апоптоз [222]. При избыточной экспрессии Nrf-2, активации HO-1 и RUNX2-зависимой транскрипционной активности при ХЛЛ снижается дифференцировка остеобластов [134, 146]. Как следствие, в результате окислительного стресса, индуцированного опухолью, зрелые остеокласты резорбируют костный матрикс, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать в тканях. Дисфункция антиоксидантной защиты при ХЛЛ способствует апоптозу остеобластов и остеоцитов, вызывая эскалацию снижения МПК, возникновение остеопении и остеопороза [117].

Нами разработаны математические модели для прогнозирования возникновения остеопении у пациентов с ХЛЛ. Для создания моделей использовали следующие показатели: содержание продуктов ПОЛ и ОМБ в костной ткани на старте исследования, содержание продуктов ПОЛ и ОМБ в сыворотке на старте и через 6 месяцев исследования, Т-критерий, МПК в ПОП, ШБК и ПОБК. На основании полученных результатов были созданы и зарегистрированы три программы для ЭВМ, которые позволили, во-первых, рассчитать концентрацию ДК в костной ткани в изопропанольной фазе по содержанию в сыворотке КД и СТ и ШО в гептановой фазе; во-вторых, определить МПК в ШБК по содержанию в сыворотке ДК в гептановой фазе на старте исследования; в-третьих, с точностью рассчитать снижение МПК в ПОБК через 6 месяцев по содержанию в сыворотке на старте исследования ДК в гептановой фазе и ШО в изопропанольной фазе (качество модели $R^2=0,71$) [17, 18, 19].

Таким образом, по данным логистической регрессии, у больных ХЛЛ вероятность возникновения остеопении в момент постановки диагноза может быть определена, во-первых, по концентрации фосфора в сыворотке и количеству в крови CD19⁺, CD43⁺ лимфоцитов, во-вторых, по концентрации фосфора в сыворотке и резервно-адаптационному потенциалу сыворотки, рассчитанному как отношение содержания в сыворотке продуктов ОМБ в спонтанном режиме к металл-катализируемому (результаты металл-катализируемого режима принимаются за 100%).

С помощью метода логистической регрессии нами установлено, что у больных ХЛЛ с остеопенией на старте исследования содержание в сыворотке продуктов окислительного стресса (вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе) сопоставимо с содержанием продуктов окислительного стресса в костной ткани (первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе). Вероятность снижения МПК в ШБК определяется по содержанию продуктов ОС в сыворотке на старте (первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе). Вероятность снижения МПК в ПОБК через 6 месяцев определяется по содержанию продуктов ОС в сыворотке (первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе).

Созданные нами программы для ЭВМ позволили прогнозировать возникновение остеопении у больных ХЛЛ по совокупности показателей: содержанию в сыворотке продуктов ОМБ, содержанию в костной ткани и сыворотке продуктов ПОЛ, концентрации в сыворотке фосфора, количеству в крови CD19⁺, CD43⁺ лимфоцитов.

Установленные и предполагаемые механизмы развития остеопении при ХЛЛ с учетом полученных нами результатов представлены на интегральной схеме (рисунок 12). При ХЛЛ зафиксирован ОС, который проявлялся накоплением продуктов ПОЛ, продуктов ОМБ и снижением ОАС в костной ткани и в сыворотке на старте исследования, увеличением содержания в сыворотке продуктов ПОЛ, продуктов ОМБ, снижением ОАС в сыворотке через 6 месяцев. Избыточное количество АФК стимулирует остеокластогенез, ингибирует

остеобластическую активность, что приводит к изменению архитектуры костей и потере костной массы [171]. АФК, вырабатываемые преимущественно митохондриями, подавляют экспрессию остеогенных маркеров, ослабляя остеогенез, вызывают апоптоз остеоцитов и остеобластов, стимулируют дифференцировку остеокластов [222, 226]. Дисфункция АОЗ потенцирует окислительный стресс в костной ткани, увеличивает потерю костной массы; показана прямая связь снижения активности СОД с МПК [227]. Высокие концентрации АФК и азота снижают активность, синтез и нарушают посттрансляционные модификации MMP-2 [184]. Активация синтазы оксида азота (iNOS) и повышение синтеза оксида азота (II) повышают экспрессию MMP-9 [308].

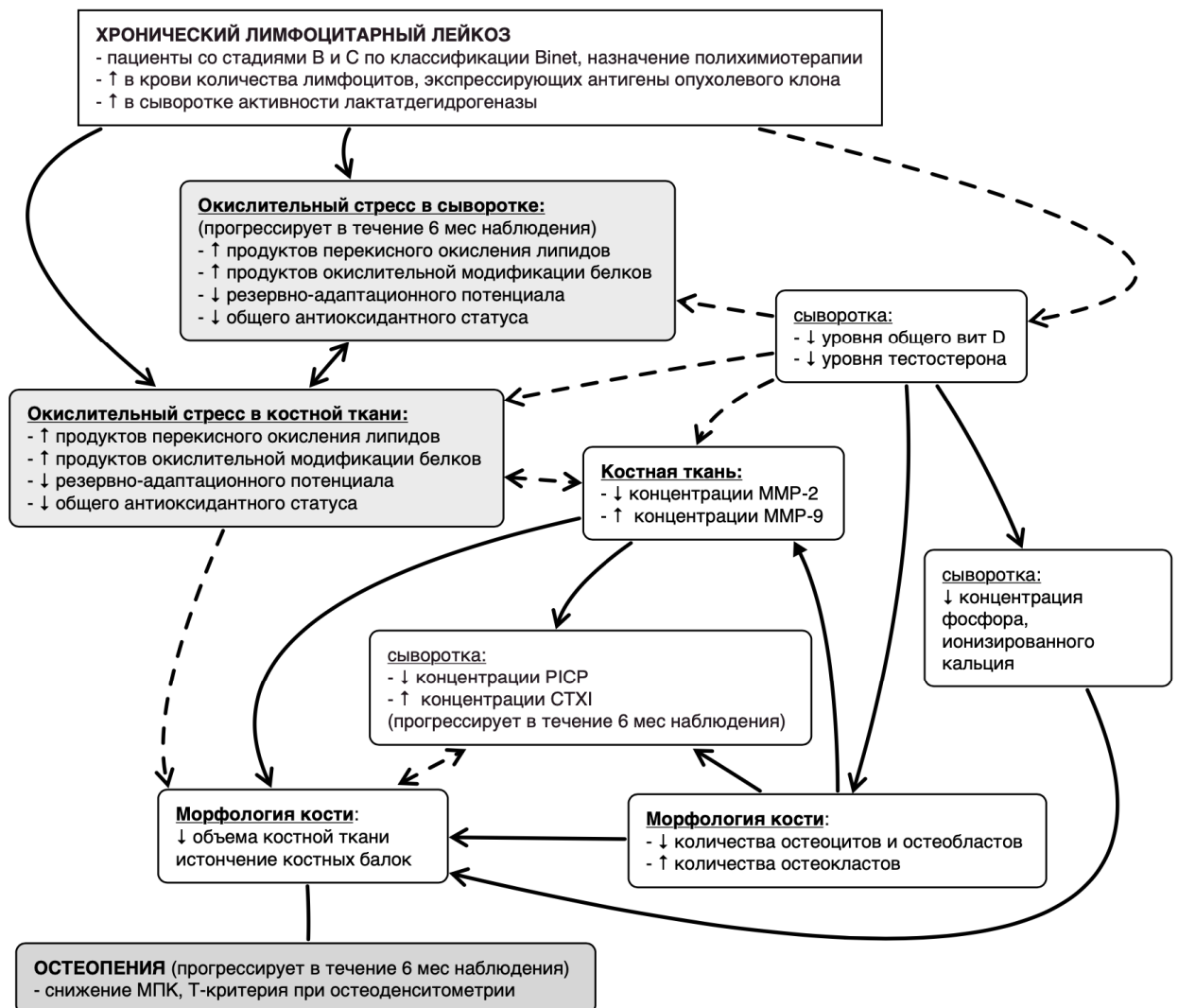


Рисунок 12 — Роль окислительного стресса в сыворотке и в костной ткани в патогенезе остеопении при ХЛЛ (предполагаемые механизмы обозначены пунктирными линиями)

Снижение концентрации в сыворотке витамина D потенцирует окислительный стресс и, как следствие, резорбцию костной ткани [112, 115, 341]. Витамин D снижает выраженность ОС за счет участия в метаболизме клеточного глутатиона, активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и других механизмов [295]. Витамин D оказывает противовоспалительный эффект, включая подавление синтеза IL-6 через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, вмешиваясь в NF-κB-зависимые пути внутриклеточной сигнализации; при дефиците витамина D уровень IL-6 в сыворотке повышается, что имеет значение в активации оси IL-6/гепсидин при ХЛЛ [42, 48, 55, 77, 335]. Витамин D участвует в патогенезе ХЛЛ за счет влияния на опосредованные TLR9 и CD40⁺ сигнальные пути, например, PI3K/AKT, экспрессию генов *S100A8*, *S100A9*, *KITLG* и другие механизмы, повышая пролиферацию клеток ХЛЛ [288]. Показано участие витамина D в регуляции синтеза и/или активности MMP: при дефиците витамина D и его метаболитов снижается активность MMP-2, повышается экспрессия MMP-9 [158, 334].

Обсуждается роль тестостерона в регуляции кальций-фосфорного обмена при ХЛЛ, показано, что у мужчин старше 45 лет в условиях снижения концентрации тестостерона уровень кальция и фосфора в сыворотке ниже по сравнению с женщинами того же возраста [266]. Снижение концентрации тестостерона в сыворотке ассоциировано с показателями ОС, обсуждается влияние клеток ХЛЛ на снижение продукции или эффектов тестостерона [340]. В частности, у пациентов с ХЛЛ низкие концентрации тестостерона в сыворотке могут быть связаны с высокой экспрессией андроген-инактивирующего фермента UGT2B17, экспрессией тестостероновых рецепторов на опухолевых лимфоцитах [331]. Дефицит тестостерона выступает одним из механизмов формирования окислительного стресса, сопровождается повышением концентрации в сыворотке 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, в том числе за счет повышения активности НАДФН-оксидазы-4, снижаются уровни тиоловых антиоксидантов. Кроме этого, дефицит тестостерона ассоциирован с повышением уровня MMP-9 [315].

ВЫВОДЫ

1. Снижение минеральной плотности костной ткани у больных ХЛЛ, по данным остеоденситометрии и критериям ВОЗ, соответствует остеопении (у 28,9% больных на старте исследования только в шейке бедренной кости, у 31,6% через 6 месяцев наблюдения — в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и в ее шейке), морфологически проявляется снижением объема костной ткани, количества остеоцитов и остеобластов, увеличением количества остеокластов, истончением костных балок; сопряжено с тяжелым течением опухолевого процесса: увеличением в крови количества лимфоцитов, экспрессирующих антигены опухолевого клона, увеличением в сыворотке активности лактатдегидрогеназы, преобладанием пациентов со стадиями, согласно классификации Vinet, В и С, назначением полихимиотерапии.

2. У больных ХЛЛ с остеопенией на старте исследования в сыворотке снижается концентрация ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D; через 6 месяцев в сыворотке сохраняются низкие концентрации фосфора, общего витамина D и снижается концентрация тестостерона; снижение концентрации в сыворотке терминального С-пропептида проколлагена I типа и увеличение концентрации С-телопептида коллагена I типа прогрессирует в динамике 6-месячного наблюдения; на старте исследования в костной ткани снижается концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и увеличивается концентрация матриксной металлопротеиназы-9.

3. Окислительный стресс в костной ткани у больных ХЛЛ с признаками остеопении проявляется накоплением первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта; ранних продуктов окислительной модификации белков нейтрального и основного характера, поздних продуктов нейтрального характера в спонтанном режиме детекции; ранних и поздних продуктов

окислительной модификации белков нейтрального и основного характера в металл-индуцированном режиме детекции; снижением резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса.

4. Окислительный стресс в сыворотке у больных ХЛЛ с признаками остеопении проявляется на старте исследования накоплением в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции ранних и поздних продуктов окислительной модификации белков нейтрального и основного характера, снижением резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса; через 6 месяцев наблюдения зафиксирована эскалация указанных изменений редокс-статуса.

5. У больных ХЛЛ с остеопенией на старте исследования снижение Т-критерия и минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости происходит по мере увеличения содержания в костной ткани вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой фазе, конечных продуктов в изопропанольной фазе; по мере увеличения суммарного содержания продуктов окислительной модификации белков в спонтанном и металл-индуцированном режимах детекции, в том числе ранних и поздних продуктов нейтрального и основного характера; по мере снижения общего антиоксидантного статуса.

6. Созданы математические модели с помощью метода линейной регрессии для расчета показателей редокс-статуса в костной ткани на основании показателей редокс-статуса в сыворотке, расчета минеральной плотности костной ткани на старте исследования на основании показателей редокс-статуса в сыворотке на старте исследования, расчета минеральной плотности костной ткани через 6 месяцев наблюдения на основании показателей редокс-статуса в сыворотке на старте исследования.

7. С использованием логистической регрессии созданы математические модели для расчета вероятности возникновения остеопении на старте исследования у больных ХЛЛ по концентрации в сыворотке фосфора

и количеству в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD19⁺, CD43⁺; вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ на основании концентрации фосфора в сыворотке и резервно-адаптационного потенциала сыворотки (отношение содержания в сыворотке продуктов окислительной модификации белков в спонтанном режиме к содержанию в сыворотке продуктов окислительной модификации белков в металл-катализируемом режиме) на старте исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидразоны

АОЗ — антиоксидантная защита

АТМ — мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок

АТФ — аденозинтрифосфат

АФК — активные формы кислорода

ВТК — тирозинкиназа Брутона

ГПО — глутатионпероксидаза

ГСК — гемопозитические стволовые клетки

ДК — диеновые конъюгаты

ДНФГ — 2,4-динитрофенилгидразин

КД — кетодиены

КДНФГ — кетон-динитрофенилгидразоны

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МБЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

МК — металл-катализируемый режим спектрофотометрии

МПК — минеральная плотность костной ткани

НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ОАС — общий антиоксидантный статус

ОДМ — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия)

ОМБ — окислительная модификация белков

ОС — окислительный стресс

ПОБК — проксимальный отдел бедренной кости

ПОЛ — перекисное окисление липидов

ПОП — поясничный отдел позвоночника

ПТГ — паратиреоидный гормон

РАП — резервно-адаптационный потенциал

СОД — супероксиддисмутаза

СП — спонтанный режим спектрофотометрии
СТ — сопряженные триены
ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз
ХЛЛ – ОП — хронический лимфоцитарный лейкоз без остеопении
ХЛЛ + ОП — хронический лимфоцитарный лейкоз с остеопенией
ШБК — шейка бедренной кости
ШО — основания Шиффа
ЭВМ — электронно-вычислительная машина
АКТ — серин-треониновая киназа
АМР-киназа — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа
АР-1 — транскрипционный фактор активирующий протеин-1
APRIL — лиганд, индуцирующий пролиферацию
ASC — аланин-серин-цистеин
АТМ — серин/треониновая киназа АТМ
BAFF — рекомбинантный белок человека
BAG-3 — молекулярный регулятор шаперона 3 семейства BAG
Bak — проапоптотический белок домена BH123
Bax — проапоптотический белок домена BH123
Bcl-2 — внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза
BCR — В-клеточный рецептор
Bfl-1 — антиапоптотический белок домена BH1–4
Bh3 — p53 активируемый модулятор апоптоза
Bim — p53 активируемый модулятор апоптоза
BIRC3 — бакуловирусный белок IAP, содержащий повторы 3
BMP — костные морфогенетические белки
C/EBP- α — энхансер-связывающий белок- α
ССААТ — белки, связывающие энхансер ССААТ
ССL — хемокиновый лиганд
CCR6 — С-С-рецептор хемокина 6
CD — кластер дифференцировки

c-Fos — протоонкоген семейства факторов транскрипции Fos
circ-CBFB — кольцевая субъединица бета-фактора связывания ядра
circRNA — кольцевая РНК
c-Jun — протоонкоген семейства факторов транскрипции Jun
CL-1 — семейство воспалительных хемокинов
Colla1 — ген, кодирующий $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа
Colla2 — цепь коллагена альфа-2(I)
CSF-1 — колониестимулирующий фактор 1
CSF-M — макрофагальный колониестимулирующий фактор
CTXI — С-телопептид коллагена I типа
Cullin-3 — белок, кодируемый у человека геном *CUL3*
CXCL — хемокин подсемейства CXC
CXCR4 — рецептор хемокина C-X-C тип 4
Cys — цистеин
del — делеция
Dkk-1 — белок 1, связанный с Диккопфом
DII — лиганд семейства Delta-like
DMP1 — кислотный фосфопротеин 1 дентинного матрикса
ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group
EGR2 — ранний белок реакции роста 2
epiCMIT — эпигенетически детерминированные кумулятивные митозы
Erk — сигнальный путь ERK
ERK1/2 — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами 1 и 2
FGF — фактор роста фибробластов
FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов
FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*
FOXO — белки семейства Forkhead box O
FRAX — Fracture Risk Assessment Tool
FZD3 — рецептор класса frizzled 3
GATA-3 — фактор транскрипции, кодируемый геном *GATA3*

GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GRAMD1B — домен GRAM, содержащий 1B
GSH — глутатион
GSK3 — киназа-3-гликогенсинтазы
GWAS — полногеномный поиск ассоциаций
HIF — фактор, индуцируемый гипоксией
HLTV-1 — человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1
HO-1 — гемоксигеназа-1
Ibsp — интегрин-связывающий сиалопротеин
IFN — интерферон
Ig — иммуноглобулин
IgHV — гены вариабельных участков иммуноглобулинов
IGHV1-69 — иммуноглобулин, тяжелая вариабельность 1-69
IkbBs — ингибитор NF-κB
Ikk — комплекс IκB-киназы
IKK — комплекс киназы IκB
IL — интерлейкин
iNKT — Т-клетки, экспрессирующие маркеры NK-клеток
iNOS — индуцируемая NO-синтаза
IRF8 — регуляторный фактор интерферона 8
ISCU1/2 — фермент сборки железо-серного кластера
IκBα — нуклеарный фактор гена полипептида карпа light
i-ХЛЛ — промежуточный хронический лимфоцитарный лейкоз
Jag — лиганд семейства Jagged
JNK — c-Jun N-терминальные киназы
Kear1 — Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1
KITLG — фактор стволовых клеток, KIT-лиганд
LRP5 — белок 5, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности
MAP3K14 — митоген-активируемая протеинкиназа киназа 14
MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа

Mcl-1 — белок дифференциации клеток индуцированного миелоидного лейкоза
MCP-1 — цитокин группы СС-хемокинов
M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор
Мере — матриксный внеклеточный фосфогликопротеин
miR — микроРНК
miRNA — микроРНК
MITF — фактор транскрипции, ассоциированный с микрофтальмией
MMP — матриксная металлопротеиназа
mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих
MYC — протоонкогенный белок
MYD88 — ген первичного ответа миелоидной дифференцировки 88
М-ХЛЛ — мутированный хронический лимфоцитарный лейкоз
m-ХЛЛ — память-подобный хронический лимфоцитарный лейкоз
NDUFA4L2 — субкомплекс НАДН-дегидрогеназы (убихинон) 1 альфа, 4-подобный 2
NECD — Notch внеклеточный домен
NFAT — ядерный фактор активированных Т-клеток
NFATc1 — ядерный фактор активированных Т-клеток
NFKBIE — ядерный фактор полипептида каппа-лайт
NF-кВ — ядерный фактор каппа-би
NICD — внутриклеточный домен Notch
НК-клетки — натуральные киллеры
NLC — клетки-няньки моноцитарного происхождения
NOTCH — сигнальный путь Notch
Nrf-2 — редокс-чувствительный транскрипционный фактор
NTMD — Notch трансмембранный домен
NTXI — аминоконцевой поперечно-сшитый телопептид коллагена типа 1
n-ХЛЛ — наивный хронический лимфоцитарный лейкоз
OPG — остеопротегерин
PEITC — фенетилизотиоцианат

PEST — экзон 34
PGE2 — простагландин E2
PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа
PICP — терминальный C-пропептид проколлагена I типа
pix — пиксель
PKC — протеинкиназа C
POT1 — механизм защиты теломерного белка 1
PPAR- γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма
PRDX3 — пероксиродоксин 3
PTH — паратиреоидный гормон
PTHrP — белок, связанный с паратиреоидным гормоном
PU.1 — фактор транскрипции PU.1
Puma — p53 активируемый модулятор апоптоза
RANK — активатор рецептора ядерного фактора каппа-B
RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B
RelB — фактор транскрипции RelB
ROR γ t — RAR-связанный сиротский рецептор гамма
RPS15 — рибосомальный белок S15
RUNX2 — связанный с Runt транскрипционный фактор 2
S — суммарное содержание продуктов ОМБ
S100A8 — кальцийсвязывающий белок S100 A8
SD — стандартное отклонение
SDF-1 — фактор-1, полученный из стромальных клеток
SETD2 — домен SET
SF3B1 — субъединица 1 фактора сплайсинга 3B
SHIP1 — домен Src гомологии 2, содержащий инозитолполифосфат, 5-фосфатаза 1
SHP-1 — Src гомологичный регион 2 домен, содержащий фосфатазу-1
SIRT1 — сиртуин 1
SLC7A11 — транспортер цистеина/глутамата
Smad — сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета

smIg — мембранный иммуноглобулин
SNP — однонуклеотидный полиморфизм
Sost — белок, кодируемый геном *SOST*
Sp7 — фактор транскрипции Sp7
Spp1 — остеопонтин
STAT — сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT
Tbet — фактор транскрипции T-box TBX21
TCF/LEF — семейство факторов Т-клеток / факторов лимфоидного усиления
Tfh — фолликулярные Т-хелперы
TGF — трансформирующий фактор роста
Th17 — Т-хелперы 17
Th2 — Т-хелперы 2
TIGAR — TP53-индуцированный регулятор гликолиза и апоптоза
TLR — толл-подобные рецепторы
TNF — фактор некроза опухоли
TP53 — ген-супрессор опухолевого роста
TRAF3, TRAF2 — факторы, ассоциированные с рецептором TNF
Treg — регуляторные Т-лимфоциты
tri — трисомия
UGT2B17 — UDP-глюкуронозилтрансфераза 2B17
uv — продукты, определяемые в ультрафиолетовой области спектра
U-ХЛЛ — немутированный хронический лимфоцитарный лейкоз
vs — продукты, определяемые в видимой области спектра
Wnt — сигнальный путь Wnt
XPO1 — экспортин 1
ZAP-70 — протеинкиназа 70
 $\alpha\upsilon\beta 3$ — интегрин, рецептор витронектина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, К. С. Роль изменений свободнорадикального окисления и иммунного статуса в репарации костной ткани при изолированном переломе бедренной кости в условиях озонотерапии : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абрамов Кирилл Сергеевич ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2021. – 165 с.

2. Агеева, А. А. Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование) : специальность 3.3.3 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Агеева Анна Алексеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Челябинск, 2023. – 217 с.

3. Бакеева, А. Е. Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальном колите : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Бакеева Алина Евгеньевна ; ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. – Челябинск, 2021. – 239 с.

4. Бойко, М. С. Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с витамином D3 при экспериментальном колите : специальность 3.3.3 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бойко Маргарита Сергеевна ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Омск, 2023. – 219 с.

5. Взаимосвязь фенотипа лимфоцитов периферической крови и признаков остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, А. А. Федосов, Г. П. Димов // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 375–382.

6. Влияние терапии бисфосфонатами на уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с остеопорозом / Е. С. Жугрова, В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, Д. А. Шиманьски // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 25. – С. 20–25.

7. Гематология : руководство для врачей / под редакцией Н. Н. Мамаева. – 3-е изд., доп. и испр. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 639 с. – ISBN 978-5-299-01006-0. – Текст : непосредственный.

8. Гистометрия костного мозга у здоровых жителей г. Алматы / А. К. Косанова, С. Т. Уалиева, Л. А. Бекбаева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 1. – С. 81–83.

9. Давыдов, Д. А. Морфометрические особенности строения костной ткани головки бедра при коксартрозе / Д. А. Давыдов, И. М. Устьянцева // Политравма. – 2014. – № 3. – С. 74–79.

10. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. – Москва, 2023. – 275 с. – ISBN 978-5-85502-290-2. – Текст : непосредственный.

11. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва, 2024. – 276 с. – ISBN 978-5-85502-298-8. – Текст : непосредственный.

12. Иммунологические аспекты патогенеза остеопороза у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, А. А. Федосов, А. В. Синеглазова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 4–17.

13. Кайгородцева, Н. В. Патогенетические аспекты применения озона при экспериментальном колите : специальность 3.3.3 «Патологическая

физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кайгородцева Наталья Васильевна ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2022. – 212 с.

14. Ковалев, М. А. Иммунные факторы в патогенезе экссудативных поражений пространства Рейнке и обоснование применения топической озонотерапии в раннем послеоперационном периоде : специальность 3.2.7 «Иммунология» ; 3.3.3 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ковалев Михаил Александрович ; ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. – Екатеринбург, 2024. – 158 с.

15. Коробкин, Е. А. Концентрация витамина D в сыворотке как фактор риска остеопении при хроническом лимфолейкозе / Е. А. Коробкин, И. А. Макейкина // Альманах молодой науки. – 2024. – № 1 (52). – С. 34–35.

16. Коробкин, Е. А. Окислительный стресс в костной ткани как механизм остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом / Е. А. Коробкин, И. А. Макейкина. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы биомедицины – 2024 : материалы XXX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. – Санкт-Петербург : ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2024. – С. 46–47.

17. Модель определения минеральной плотности кости в проксимальном отделе бедренной кости через 6 месяцев по показателям перекисного окисления липидов сыворотки при хроническом лимфолейкозе : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2024687502 Российская Федерация : № 2024686283 : заявл. 05.11.2024 : опубли. 19.11.2024 / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин.

18. Модель определения минеральной плотности кости в шейке проксимального отдела бедренной кости по показателям перекисного окисления липидов сыворотки при хроническом лимфолейкозе : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2025615595 РФ : № 2025614197 : заявл.

04.03.2025 : опубл. 06.03.2025 / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

19. Модель связи продуктов перекисного окисления липидов в кости с продуктами перекисного окисления липидов в сыворотке при хроническом лимфолейкозе : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2024686756 Российская Федерация : № 2024686257 : заявл. 05.11.2024 : опубл. 12.11.2024 / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин.

20. Осиков, М. В. Клинико-инструментальные особенности костной ткани при хроническом лимфолейкозе / М. В. Осиков, А. В. Синеглазова, Е. А. Коробкин. – Текст : непосредственный // Популяционные, клинические и профилактические аспекты полипатий. Мультидисциплинарный подход : материалы XII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Даниила Александровича Глубокова, Челябинск, 14 декабря 2023 года. – Челябинск : Издательский центр «Титул», 2023. – С. 105.

21. Осиков, М. В. Клинико-инструментальные особенности костной ткани у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, А. В. Синеглазова, Е. А. Коробкин. – Текст : непосредственный // IV Всероссийский конгресс клинической медицины с международным участием им. С. С. Зимницкого : сборник тезисов, Казань, 07–08 декабря 2023 года. – Казань : Медицинский издательский дом «Практика», 2024. – С. 44–45.

22. Осиков, М. В. Мутационный статус IGVH как маркер остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, М. С. Бойко // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30. – № S2. – С. 90.

23. Осиков, М. В. Продукты пероксидации липидов в костной ткани как маркеры остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, Г. П. Димов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2024. – Т. 68. – № 1. – С. 48–54.

24. Осиков, М. В. Роль изменений ремоделирования костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом /

М. В. Осиков, Е. А. Коробкин. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2025. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33929>. – Дата публикации: 28.02.2025.

25. Осиков, М. В. Роль окислительного стресса в костной ткани в патогенезе остеопении у больных хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, А. В. Коробкин // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – № 4. – С. 442–450.

26. Осиков, М. В. Роль окислительного стресса в патогенезе остеодеструктивного синдрома у больных с хроническим лимфолейкозом / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин // Вестник РГМУ. – 2024. – № 6. – С. 68–74.

27. Показатели окислительной деструкции белков крови и фосфора сыворотки как маркер остеопении при ХЛЛ : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2024619167 Российская Федерация : № 2024618027 : заявл. 16.04.2024 : опубл. 22.04.2024 / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин.

28. Прогноз остеопении у пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от уровня фосфора сыворотки и экспрессии CD19, CD43 в лимфоцитах периферической крови : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2024614288 РФ : № 2024613207 : заявл. 21.02.2024 : опубл. 21.02.2024 / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин.

29. Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, А. А. Федосов, А. В. Синеглазова // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16. – № 5. – С. 65–71.

30. Современные представления о патогенезе остеопороза при хроническом лимфолейкозе (обзор литературы) / М. В. Осиков, Е. А. Коробкин, А. А. Федосов, А. В. Синеглазова // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9. – № 4. – С. 100–107.

31. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ / Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский, С. Е. Шемяков, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1991. – № 4. – С. 92–93.

32. Фастова, Е. А. Изучение стромального микроокружения костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой без поражения

костного мозга в дебюте заболевания и после химиотерапии : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фастова Екатерина Александровна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 126 с.

33. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 4–47.

34. Фомина, М. А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях : методические рекомендации / М. А. Фомина, Ю. В. Абаленихина. – Рязань, 2014. – С. 60. – Текст : непосредственный.

35. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов / Е. А. Никитин, Т. Е. Бялик, А. Ю. Зарицкий [и др.] // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 24–44.

36. Ширинский, В. С. Остеоиммунология: междисциплинарный подход к изучению взаимодействия клеток иммунной системы и костной ткани / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 911–930.

37. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман. – Челябинск : Изд-во ЧелГПУ, 2000. – 167 с. – ISBN 5-85716-312-9. – Текст : непосредственный.

38. A case of bone lesion in a patient with relapsed chronic lymphocytic leukemia and review of the literature / F. Vacchiarri, A. Gozzetti, N. Mondanelli, [et al.] // Clinical case reports. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. e05379.

39. A Ferroptosis Molecular Subtype-Related Signature for Predicting Prognosis and Response to Chemotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / H. Gong, H. Li, Q. Yang, [et al.] // BioMed research international. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5646275.

40. A High Percentage of CD16⁺ Monocytes Correlates with the Extent of Bone Erosion in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: The Impact of Leukemic B Cells in Monocyte Differentiation and Osteoclast Maturation / P. Giannoni, C. Marini, G. Cutrona, [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 23. – P. 5979.

41. A Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sensitivity Prediction Model Identifies AXL Dependency in Leukemia / A. Nasimian, L. Al Ashiri, M. Ahmed, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3830.

42. A Systematic Review Assessing the Impact of Vitamin D Levels on Adult Patients with Lymphoid Malignancies / C. Potre, E. Borsi, O. Potre, [et al.] // *Current oncology*. – 2023. – Vol. 30. – № 4. – P. 4351–4364.

43. Aberrantly expressed Wnt5a in nurse-like cells drives resistance to Venetoclax in chronic lymphocytic leukemia / Y. Guo, H. Pei, B. Lu, [et al.] // *Cell death discovery*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 82.

44. Ahmad Hairi, H. Revisiting Resveratrol as an Osteoprotective Agent : Molecular Evidence from In Vivo and In Vitro Studies / H. Ahmad Hairi, P. A. Jayusman, A. N. Shuid // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 1453.

45. Akhiani, A. A. Role of Phosphoinositide 3-Kinase in Regulation of NOX-Derived Reactive Oxygen Species in Cancer / A. A. Akhiani, A. Martner // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 67.

46. Alterations in bone fracture healing associated with TNFRSF signaling pathways / Y. Dong, H. Zhou, A. Alhaskawi, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 905535.

47. An Overview of NRF2-Activating Compounds Bearing α,β -Unsaturated Moiety and Their Antioxidant Effects / M. C. Egbujor, B. Buttari, E. Profumo, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 15. – P. 8466.

48. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: The role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin / M. C. Tisi, V. Bozzoli, M. Giachelia, [et al.] // *Leukemia & lymphoma*. – 2014. – Vol. 55. – P. 270–275.

49. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E / A. J. Didier, J. Stiene, L. Fang, [et al.] // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 632.

50. Antioxidant supplements promote tumor formation and growth and confer drug resistance in hepatocellular carcinoma by reducing intracellular ROS and induction of TMBIM1 / V. X. Zhang, K. M. Sze, L. K. Chan, [et al.] // *Cell & bioscience*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 217.

51. Arellano-Llamas, A. A. Chronic Lymphocytic Leukemia in the SARS-CoV-2 Pandemic / A. A. Arellano-Llamas, J. Vela-Ojeda, A. Hernandez-Caballero // *Current oncology reports*. – 2022. – Vol. 24. – № 2. – P. 209–213.

52. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia / W. Darwiche, C. Gomila, H. Ouled-Haddou, [et al.] // *Journal of experimental & clinical cancer research*. – 2020. – Vol. 39. – № 1. – P. 228.

53. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : Report of a WHO Study Group // *World Health Organization technical report series*. – 1994. – Vol. 843. – P. 1–129.

54. Association of GRP78, HIF-1 α and BAG3 Expression with the Severity of Chronic Lymphocytic Leukemia / R. Ijabi, P. Roozehdar, R. Afrisham, [et al.] // *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 429–436.

55. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults / J. L. Jackson, S. E. Judd, B. Panwar, [et al.] // *Journal of clinical & translational endocrinology*. – 2016. – Vol. 5. – P. 21–25.

56. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes / M. Gado, U. Baschant, L. C. Hofbauer, [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 835720.

57. Bai, R. J. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis / R. J. Bai, Y. S. Li, F. J. Zhang // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1012508.

58. Baird, L. Novel NRF2-activated cancer treatments utilizing synthetic lethality / L. Baird, T. W. Kensler, M. Yamamoto // *IUBMB life*. – 2022. – Vol. 74. – № 12. – P. 1209–1231.

59. Baird, L. NRF2-Dependent Bioactivation of Mitomycin C as a Novel Strategy To Target KEAP1-NRF2 Pathway Activation in Human Cancer / L. Baird, M. Yamamoto // *Molecular and cellular biology*. – 2021. – Vol. 41. – № 2. – P. e00473-20.

60. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy / D. Kaloni, S. T. Diepstraten, A. Strasser, [et al.] // *Apoptosis*. – 2023. – Vol. 28. – № 1–2. – P. 20–38.

61. Bekhet, O. H. The interplay between reactive oxygen species and antioxidants in cancer progression and therapy: a narrative review / O. H. Bekhet, M. E. Eid // *Translational cancer research*. – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 4196–4206.

62. Berberine Alleviates Doxorubicin-Induced Myocardial Injury and Fibrosis by Eliminating Oxidative Stress and Mitochondrial Damage via Promoting Nrf-2 Pathway Activation / Y. Wang, J. Liao, Y. Luo, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3257.

63. Bernardo, V. S. FoxO3 and oxidative stress: a multifaceted role in cellular adaptation / V. S. Bernardo, F. F. Torres, D. G. H. da Silva // *Journal of molecular medicine*. – 2023. – Vol. 101. – № 1–2. – P. 83–99.

64. Biological relevance of ZNF224 expression in chronic lymphocytic leukemia and its implication IN NF-kB pathway regulation / R. Catapano, L. Sepe, E. Toscano, [et al.] // *Frontiers in molecular biosciences*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1010984.

65. Bispo, J. A. B. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma / J. A. B. Bispo, P. S. Pinheiro, E. K. Kobetz // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. a034819.

66. BMP-2 Signaling and Mechanotransduction Synergize to Drive Osteogenic Differentiation via YAP/TAZ / Q. Wei, A. Holle, J. Li, [et al.] // *Advanced science*. – 2020. – Vol. 7. – № 15. – P. 1902931.

67. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study / R. Ruchlemer, M. Amit-Kohn, A. Tivito, [et al.] // *Supportive care in cancer*. – 2018. – Vol. 26. – № 9. – P. 3013–3020.

68. Bone Remodelling, Vitamin D Status, and Lifestyle Factors in Spanish Vegans, Lacto-Ovo Vegetarians, and Omnivores / E. García-Maldonado, A. Gallego-Narbón, B. Zapatera, [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16. – № 3. – P. 448.

69. Bone resorption and incretin hormones following glucose ingestion in healthy emerging adults / W. S. Lei, E. B. Rodrick, S. L. Belcher, [et al.] // *Journal of clinical & translational endocrinology*. – 2023. – Vol. 31. – P. 100314.

70. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications / M. Schini, T. Vilaca, F. Gossiel, [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2023. – Vol. 44. – № 3. – P. 417–473.

71. Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) // National Cancer Institute : сайт. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (дата обращения: 13.03.2025).

72. CCL2 promotes osteogenesis by facilitating macrophage migration during acute inflammation / M. Toya, N. Zhang, M. Tsubosaka, [et al.] // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1213641.

73. CD markers variations in chronic lymphocytic leukemia: New insights into prognosis / T. Vosoughi, M. Bagheri, M. Hosseinzadeh, [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 11. – P. 19420–19439.

74. CD34⁺ cell of origin for immunoglobulin heavy chain variable region unmutated, but not mutated, chronic lymphocytic leukemia / B. Perkins, M. Showel, L. Schoch, [et al.] // *Leukemia & lymphoma*. – 2022. – Vol. 63. – № 7. – P. 1617–1623.

75. CD43 sialoglycoprotein modulates cardiac inflammation and murine susceptibility to *Trypanosoma cruzi* infection / F. Alisson-Silva, N. R. Mantuano, A. L. Lopes, [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 8628.

76. Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Hematopoietic Stem Cell Aging as a Clinical Prospect / S. Montazersaheb, A. Ehsani, E. Fathi, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2713483.

77. Chang, E. 1,25-Dihydroxyvitamin D Decreases Tertiary Butyl-Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and Increases AMPK/SIRT1 Activation in C2C12 Muscle Cells / E. Chang // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 21. – P. 3903.

78. Changing Perspectives from Oxidative Stress to Redox Signaling-Extracellular Redox Control in Translational Medicine / P. Loreto Palacio, J. R. Godoy, O. Aktas, [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. 1181.

79. Characterization of real-world treatment practices and outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia treated in a Finnish tertiary center / J. Ranti, K. Perkonjoja, T. Kauko, [et al.] // *EJHaem.* – 2021. – Vol. 3. – № 1. – P. 291–300.

80. Cheung, E. C. The role of ROS in tumour development and progression / E. C. Cheung, K. H. Vousden // *Nature reviews. Cancer.* – 2022. – Vol. 22. – P. 280–297.

81. Chiang, S. K. The Role of HO-1 and Its Crosstalk with Oxidative Stress in Cancer Cell Survival / S. K. Chiang, S. E. Chen, L. C. Chang // *Cells.* – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 2401.

82. Chiorazzi, N. Chronic Lymphocytic Leukemia / N. Chiorazzi, S. S. Chen, K. R. Rai // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. a035220.

83. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy / Y. Wen, Y. Zhu, C Zhang, [et al.] // *Frontiers in pharmacology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1040163.

84. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, [et al.] // *Annals of oncology.* – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 23–33.

85. Chronic Lymphocytic Leukemia / S. K. R. Mukkamalla, A. Taneja, D. Malipeddi, S. R. Master // *National Library of Medicine: сайт.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/> (дата обращения: 12.03.2025).

86. Chronic lymphocytic leukemia cells impair osteoblastogenesis and promote osteoclastogenesis: role of TNF α , IL-6 and IL-11 cytokines / P. Giannoni, C. Marini, G. Cutrona, [et al.] // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106. – № 10. – P. 2598–2612.

87. Chronic Lymphocytic Leukemia Concomitant with COVID 19: A Case Report / E. Ali, M. Badawi, E. Abdelmahmuod, [et al.] // *The American journal of case reports.* – 2020. – Vol. 21. – P. e926062.

88. Chronic lymphocytic leukemia presence impairs antigen-specific CD8⁺ T-cell responses through epigenetic reprogramming towards short-lived effectors / A. W. J. Martens, I. Kavazović, M. Krapić, [et al.] // *Leukemia.* – 2023. – Vol. 37. – № 3. – P. 606–616.

89. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Cause of Pathological Fracture of the Femur / P. Soni, N. Aggarwal, A. Rai, [et al.] // *Journal of investigative medicine high impact case reports*. – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 2324709617735135.

90. Chronic lymphocytic leukemia: From molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies / J. Delgado, F. Nadeu, D. Colomer, [et al.] // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105. – P. 2205–2217.

91. CircRNA: a rising star in leukemia / Q. Li, X. Ren, Y. Wang, [et al.] // *PeerJ*. – 2023. – Vol. 11. – P. e15577.

92. Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role / A. Allegra, C. Musolino, A. Tonacci, [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 524.

93. CLL update 2022: A continuing evolution in care / N. E. Kay, P. J. Hampel, D. L. Van Dyke, [et al.] // *Blood reviews*. – 2022. – Vol. 54. – P. 100930.

94. Comparative Serum Analyses Identify Cytokines and Hormones Commonly Dysregulated as Well as Implicated in Promoting Osteolysis in MMP-2-Deficient Mice and Children / H. Sarker, E. Hardy, A. Haimour, [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 568718.

95. Comprehensive analysis of skeletal muscle- and bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture / K. Čamernik, A. Mihelič, R. Mihalič, [et al.] // *Stem cell research & therapy*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 146.

96. Corazzari, M. Wild-type and mutant p53 in cancer-related ferroptosis. A matter of stress management? / M. Corazzari, L. Collavin // *Frontiers in genetics*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1148192.

97. Crosstalk of MicroRNAs and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Cancer / C. Lu, D. Zhou, Q. Wang, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 2415324.

98. Curcumin inhibits the migration of osteoclast precursors and osteoclastogenesis by repressing CCL3 production / Z. Liang, Y. Xue, T. Wang,

[et al.] // BMC complementary medicine and therapies. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 234.

99. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis / A. Aibar-Almazán, A. Voltes-Martínez, Y. Castellote-Caballero, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 16. – P. 9465.

100. Cyran, A. M. HIF1, HSF1, and NRF2: Oxidant-Responsive Trio Raising Cellular Defenses and Engaging Immune System / A. M. Cyran, A. Zhitkovich // Chemical research in toxicology. – 2022. – Vol. 35. – № 10. – P. 1690–1700.

101. Da, W. ROS/MMP-9 mediated CS degradation in BMSC inhibits citric acid metabolism participating in the dual regulation of bone remodeling / W. Da, W. Jiang, L. Tao // Cell death discovery. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 77.

102. Das, S. Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies / S. Das, S. A. Amin, T. Jha // European journal of medicinal chemistry. – 2021. – Vol. 223. – P. 113623.

103. Decreased FOXO1 Expression Is Correlated with Poor Prognosis in Myelodysplastic Syndromes / Z. Zhang, N. Huang, F. Xv, [et al.] // Current oncology. – 2022. – Vol. 29. – № 10. – P. 6933–6946.

104. Deka, K. Transcriptional Regulation during Aberrant Activation of NF- κ B Signalling in Cancer / K. Deka, Y. Li // Cells. – 2023. – Vol. 12. – № 5. – P. 788.

105. Di Meo, S. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants / S. Di Meo, P. Venditti // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9829176.

106. Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: A study by ERIC in HARMONY / L. Mansouri, B. Thorvaldsdottir, L. A. Sutton, [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 37. – № 2. – P. 339–347.

107. Distinct Glucocorticoid Receptor Actions in Bone Homeostasis and Bone Diseases / S. Lee, B. T. Krüger, A. Ignatius, [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol. 12. – P. 815386.

108. Dong, C. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment / C. Dong, N. J. Zhang, L. J. Zhang // Chinese medical journal. – 2021. – Vol. 134. – № 16. – P. 1897–1907.

109. Druggable Molecular Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia / M. Almasri, M. Amer, J. Ghanej, [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 283.

110. Edelmann, J. NOTCH1 Signalling: A key pathway for the development of high-risk chronic lymphocytic leukaemia / J. Edelmann // Frontiers in oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1019730

111. Effect of Oxidative Stress-Induced Apoptosis on Active FGF23 Levels in MLO-Y4 Cells: The Protective Role of 17- β -Estradiol / V. Domazetovic, I. Falsetti, S. Ciuffi, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 2103.

112. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes / J. C. Gu, Y. G. Wu, W. G. Huang, [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2022. – Vol. 36. – № 5. – P. e24430.

113. Effects and Mechanisms of *Rhus chinensis* Mill. Fruits on Suppressing RANKL-Induced Osteoclastogenesis by Network Pharmacology and Validation in RAW264.7 Cells / Y. Zheng, L. Zhao, J. Yi, [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1020.

114. Effects of resveratrol in an animal model of osteoporosis: a meta-analysis of preclinical evidence / J. Zhao, G. Zhou, J. Yang, [et al.] // Frontiers in nutrition. – 2023. – Vol. 10. – P. 1234756.

115. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress / G. Renke, B. Starling-Soares, T. Baesso, [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 769.

116. Efficacy of nanomicelle curcumin, Nigella sativa oil, and their combination on bone turnover markers and their safety in postmenopausal women with primary osteoporosis and osteopenia: A triple-blind randomized controlled trial / H. Kheiridoost, S. K. Shakouri, S. Shojaei-Zarghani, [et al.] // Food science & nutrition. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 515–524.

117. El-Gazzar, A. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis / A. El-Gazzar, W. Högler // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 625.

118. Elzakra, N. HIF-1 α Metabolic Pathways in Human Cancer / N. Elzakra, Y. Kim // Advances in experimental medicine and biology. – 2021. – Vol. 1280. – P. 243–260.

119. Emergence of Chronic Lymphocytic Leukemia During Admission for COVID-19: Cause or Coincidence? / P. Saluja, N. Gautam, F. Amisha, [et al.] // Curēus. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. e23470.

120. Evaluation of cytokine levels as possible predicting elements in patients with chronic lymphocytic leukemia / M. Khodashenas, A. Rajabian, A. Attaranzadeh, [et al.] // Revista da Associação Médica Brasileira. – 2022. – Vol. 68. – № 10. – P. 1364–1368.

121. Exploring the Role of Hormones and Cytokines in Osteoporosis Development / E. Umur, S. B. Bulut, P. Yiğit, [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – № 8. – P. 1830.

122. Extracellular Vesicles in Chronic Lymphocytic Leukemia: Tumor Microenvironment Messengers as a Basis for New Targeted Therapies? / K. Dubois, M. Tannoury, B. Bauvois, [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 8. – P. 2307.

123. Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodelling / P. Ramesh, R. Jagadeesan, S. Sekaran, [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 779638.

124. Focusing on OB-OC-M Φ Axis and miR-23a to Explore the Pathogenesis and Treatment Strategy of Osteoporosis / T. L. Ma, P. Zhu, Z. R. Ke, [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 891313.

125. Food-Derived Pharmacological Modulators of the Nrf2/ARE Pathway: Their Role in the Treatment of Diseases / F. Zhao, X. Ci, X. Man, [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 4. – P. 1016.

126. FOXO transcription factors differ in their dynamics and intra/intermolecular interactions / E. Spreitzer, T. R. Alderson, B. Bourgeois, [et al.] // Current research in structural biology. – 2022. – Vol. 4. – P. 118–133.

127. FOXO3, a Resilience Gene: Impact on Lifespan, Healthspan, and Deathspan / T. A. Donlon, B. J. Morris, K. H. Masaki, [et al.] // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2022. – Vol. 77. – № 8. – P. 1479–1484.

128. FOXO3-dependent suppression of PD-L1 promotes anticancer immune responses via activation of natural killer cells / Y. M. Chung, W. B. Tsai, P. P. Khan, [et al.] // American journal of cancer research. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 1241–1263.

129. Fucoxanthin Suppresses Osteoclastogenesis via Modulation of MAP Kinase and Nrf2 Signaling / Y. J. Ha, Y. S. Choi, Y. R. Oh, [et al.] // Marine drugs. – 2021. – Vol. 19. – № 3. – P. 132.

130. Fujii, J. Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death / J. Fujii, T. Homma, T. Osaki // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 501.

131. Functional Activation of Osteoclast Commitment in Chronic Lymphocytic Leukaemia: a Possible Role for RANK/RANKL Pathway / C. Marini, S. Bruno, F. Fiz, [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 14159.

132. Gaál, Z. Implication of microRNAs in Carcinogenesis with Emphasis on Hematological Malignancies and Clinical Translation / Z. Gaál // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 10. – P. 5838.

133. Gamal, W. The role of Th17 cells in chronic lymphocytic leukemia: friend or foe? / W. Gamal, E. Sahakian, J. Pinilla-Ibarz // Blood advances. – 2023. – Vol. 7. – № 11. – P. 2401–2417.

134. Gao, Y. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis / Y. Gao, S. Patil, J. Jia // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 15. – P. 8182.

135. Genome-wide association study identifies risk loci for progressive chronic lymphocytic leukemia / W. Y. Lin, S. E. Fordham, N. Sunter, [et al.] // Nature communications. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 665.

136. Genome-wide DNA methylation profiling in chronic lymphocytic leukaemia / Q. Zhang, Y. Gao, S. Lin, [et al.] // Frontiers in genetics. – 2023. – Vol. 13. – P. 1056043.

137. Gharib, E. Circular RNA Expression Signatures Provide Promising Diagnostic and Therapeutic Biomarkers for Chronic Lymphocytic Leukemia / E. Gharib, P. N. Nasrabadi, G. A. Robichaud // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 5. – P. 1554.

138. Graklanov, V. Vitamin D levels in patients with non-Hodgkin lymphoma/diffuse large B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma / V. Graklanov, V. Popov // *The Journal of international medical research*. – 2020. – Vol. 48. – № 7. – P. 300060520943421.

139. Grüner, N. Pivotal Role of Intestinal Microbiota and Intraluminal Metabolites for the Maintenance of Gut-Bone Physiology / N. Grüner, A. L. Ortlepp, J. Mattner // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 6. – P. 5161.

140. Gui, T. FOXOs: masters of the equilibrium / T. Gui, B. M. T. Burgering // *The FEBS journal*. – 2022. – Vol. 289. – № 24. – P. 7918–7939.

141. Hallek, M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy / M. Hallek // *American journal of hematology*. – 2025. – Vol. 100. – № 3. – P. 450–480.

142. Hartman, M. L. BCL-w: apoptotic and non-apoptotic role in health and disease / M. L. Hartman, M. Czyz // *Cell death & disease*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. P. 260.

143. Haselager, M. V. Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing? / M. V. Haselager, A. P. Kater, E. Eldering // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 592205.

144. Heubel, B. The Role of BMP Signaling in Osteoclast Regulation / B. Heubel, A. Nohe // *Journal of developmental biology*. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 24.

145. Histologic evidence of an abnormal bone remodeling in B-cell malignancies other than multiple myeloma / C. Marcelli, D. Chappard, J. F. Rossi, [et al.] // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62. – № 6. – P. 1163–1170.

146. HO-1 in Bone Biology: Potential Therapeutic Strategies for Osteoporosis / X. Zhou, W. Yuan, X. Xiong, [et al.] // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 791585.

147. Hoferkova, E. In Vitro and In Vivo Models of CLL-T Cell Interactions: Implications for Drug Testing / E. Hoferkova, S. Kadakova, M. Mraz // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 13. – P. 3087.

148. How I Manage Chronic Lymphocytic Leukemia / P. Nansas, C. Cerchione, G. Musuraca, [et al.] // *Hematology reports*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 454–464.

149. Hydroalcoholic extract of *Glycyrrhiza glabra* root combined with *Linum usitatissimum* oil as an alternative for hormone replacement therapy in ovariectomized rats / N. Tanideh, F. Daneshmand, M. Karimimanesh, [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 5. – P. e15557.

150. Hypercalcaemia, renal failure, anaemia and osteolytic lesions (CRAB) in chronic lymphocytic leukaemia mimicking multiple myeloma / T. Panda, M. Aggarwal, S. Mallick, [et al.] // *BMJ case reports*. – 2021. – Vol. 14. – № 3. – P. e238864.

151. Hypercalcemia and osteolytic bone lesions as the major symptoms in a chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma patient: a rare case / J. Hua, S. Ide, S. Ohara, [et al.] // *Journal of clinical and experimental hematopathology*. – 2018. – Vol. 58. – № 4. – P. 171–174.

152. Hypophosphatemia in cancer patients / S. Adhikari, O. Mamlouk, H. Rondon-Berrios, [et al.] // *Clinical kidney journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 2304–2315.

153. Ibrutinib sensitizes CLL cells to venetoclax by interrupting TLR9-induced CD40 upregulation and protein translation / K. Kielbassa, M. V. Haselager, D. J. C. Bax, [et al.] // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37. – № 6. – P. 1268–1276.

154. Identification of outcome-correlated cytokine clusters in chronic lymphocytic leukemia / X. J. Yan, I. Dozmorov, W. Li, [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – № 19. – P. 5201–5210.

155. Identifying a novel ferroptosis-related prognostic score for predicting prognosis in chronic lymphocytic leukemia / B. Pan, Y. Li, Z. Xu, [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 962000.

156. IL-1 β contributes to the secretion of sclerostin by osteocytes and targeting sclerostin promotes spinal fusion at early stages / Z. Jiang, L. Jin, C. Jiang, [et al.] // *Journal of orthopaedic surgery and research*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 162.

157. Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions / F. Arruga, B. B. Gyau, A. Iannello, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 5. – P. 1825.

158. Impaired arterial vitamin D signaling occurs in the development of vascular calcification / K. Lim, G. Molostvov, M. Lubczanska, [et al.] // PloS one. – 2020. – Vol. 15. – № 11. – P. e0241976.

159. Importance of Metalloproteinase Enzyme Group in Selected Skeletal System Diseases / M. Kulesza, A. Kicman, J. Motyka, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 24. – P. 17139.

160. Insights into the Molecular Mechanisms of NRF2 in Kidney Injury and Diseases / D. W. Lin, Y. C. Hsu, C. C. Chang, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 7. – P. 6053.

161. Insights regarding mitochondrial DNA copy number alterations in human cancer (Review) / S. M. Abd Radzak, S. Z. N. Mohd Khair, F. Ahmad, [et al.] // International journal of molecular medicine. – 2022. – Vol. 50. – № 2. – P. 104.

162. Interleukin-1 induces receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-independent osteoclast differentiation in RAW264.7 cells / R. Liao, Z. Feng, W. Li, [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2021. – Vol. 21. – № 6. – P. 640.

163. Interpreting cancer incidence trends: challenges due to the COVID-19 pandemic / A. B. Mariotto, E. J. Feuer, N. Howlader, [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2023. – Vol. 115. – № 9. – P. 1109–1111.

164. Johnston, C. B. Osteoporosis in Older Adults / C. B. Johnston, M. Dagar // The Medical clinics of North America. – 2020. – Vol. 104. – № 5. – P. 873–884.

165. Karnofsky, D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / D. Karnofsky, J. Burchenal // Evaluation of Chemotherapeutic Agents ; eds.: C. MacLeod. – New York : Columbia University Press, 1949. – P. 191–205.

166. Katoh, M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review) / M. Katoh, M. Katoh // International journal of molecular medicine. – 2020. – Vol. 45. – № 2. – P. 279–297.

167. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential / E. Crisman, P. Duarte, E. Dauden, [et al.] // *Medicinal research reviews*. – 2023. – Vol. 43. – № 1. – P. 237–287.

168. Kiening, M. A Recap of Heme Metabolism towards Understanding Protoporphyrin IX Selectivity in Cancer Cells / M. Kiening, N. Lange // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 14. – P. 7974.

169. Kikushige, Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies / Y. Kikushige // *Journal of clinical and experimental hematopathology*. – 2020. – Vol. 60. – № 4. – P. 146–158.

170. Kim, B. J. Potential Biomarkers to Improve the Prediction of Osteoporotic Fractures / B. J. Kim, S. H. Lee, J. M. Koh // *Endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 35. – № 1. – P. 55–63.

171. Kimball, J. S. Oxidative Stress and Osteoporosis / J. S. Kimball, J. P. Johnson, D. A. Carlson // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. – 2021. – Vol. 103. – № 15. – P. 1451–1461.

172. Komori, T. Whole Aspect of Runx2 Functions in Skeletal Development / T. Komori // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 10. – P. 5776.

173. Krishnaraj, J. p53-Dependent Cytoprotective Mechanisms behind Resistance to Chemo-Radiotherapeutic Agents Used in Cancer Treatment / J. Krishnaraj, T. Yamamoto, R. Ohki // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 13. – P. 3399.

174. Kuo, T. R. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives / T. R. Kuo, C. H. Chen // *Biomarker research*. – 2017. – Vol. 5. – P. 18.

175. Leukemia / A. Chennamadhavuni, V. Lyengar, S. K. R. Mukkamalla, A. Shimanovsky // *National Library of Medicine*: сайт. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/> (дата обращения: 10.03.2025).

176. Leukemia Types and Subtypes Analysis: Epidemiological Age-Standardized Exploration in the Mexican Bajío Region / P. Romero-Morelos, A. L. González-Yebra, L. J. Bueno-Rosario, [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60. – № 5. – P. 731.

177. Linking the relation between gut microbiota and glucocorticoid-induced osteoporosis / R. X. Zhou, Y. W. Zhang, M. M. Cao, [et al.] // Journal of bone and mineral metabolism. – 2023. – Vol. 41. – № 2. – P. 145–162.

178. Liu, Y. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian / Y. Liu, W. Gu // Cell death and differentiation. – 2022. – Vol. 29. – № 5. – P. 895–910.

179. Lophatherum gracile Bronghiart Suppresses Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand-Stimulated Osteoclastogenesis and Prevents Ovariectomy-Induced Osteoporosis / S. J. Lee, S. A. Jang, S. C. Kim, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 13942.

180. Magliulo, D. Hypoxic stress and hypoxia-inducible factors in leukemias / D. Magliulo, R. Bernardi // Frontiers in oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 973978.

181. Maitre, E. Monoclonal B-cell lymphocytosis / E. Maitre, X. Troussard // Best practice & research. Clinical haematology. – 2019. – Vol. 32. – № 3. – P. 229–238.

182. Making sense of IL-6 signalling cues in pathophysiology / D. Millrine, R. H. Jenkins, S. T. O. Hughes, [et al.] // FEBS letters. – 2022. – Vol. 596. – № 5. – P. 567–588.

183. Manoharan, S. Potent FOXO3a Activators from Biologically Active Compound Library for Cancer Therapeutics: An in silico Approach / S. Manoharan, H. Vedagiri, E. Perumal // Applied biochemistry and biotechnology. – 2023. – Vol. 195. – № 8. – P. 4995–5018.

184. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations / A. F. Prado, R. I. M. Batista, J. E. Tanus-Santos, [et al.] // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 585.

185. McCord, J. M. The Complex Genetic and Epigenetic Regulation of the Nrf2 Pathways: A Review / J. M. McCord, B. Gao, B. M. Hybertson // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 366.

186. Metabolic Adaptation-Mediated Cancer Survival and Progression in Oxidative Stress / Y. Tang, Z. Zhang, Y. Chen, [et al.] // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 1324.

187. MicroRNAs: Tiny Regulators of Gene Expression with Pivotal Roles in Normal B-Cell Development and B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia / K. Katsaraki, P. Karousi, P. I. Artemaki, [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 593.

188. Mitochondria and Their Relationship with Common Genetic Abnormalities in Hematologic Malignancies / I. Czegle, A. L. Gray, M. Wang, [et al.] // *Life*. – 2021. – Vol. 11. – № 12. – P. 1351.

189. Mitochondria: A Galaxy in the Hematopoietic and Leukemic Stem Cell Universe / C. Panuzzo, A. Jovanovski, B. Pergolizzi, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. 3928.

190. Mitochondrial Bioenergetics at the Onset of Drug Resistance in Hematological Malignancies: An Overview / A. Barbato, G. Scandura, F. Puglisi, [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 604143.

191. Mitochondrial, lysosomal and DNA damages induced by acrylamide attenuate by ellagic acid in human lymphocyte / A. Salimi, E. Baghal, H. Ghobadi, [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. e0247776.

192. Moderate Nrf2 Activation by Genetic Disruption of Keap1 Has Sex-Specific Effects on Bone Mass in Mice / Y. Yin, K. A. Corry, J. P. Loughran, [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 348.

193. Mohamad, N. V. Are Oxidative Stress and Inflammation Mediators of Bone Loss Due to Estrogen Deficiency? A Review of Current Evidence / N. V. Mohamad, S. Ima-Nirwana, K. Y. Chin // *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. – 2020. – Vol. 20. – № 9. – P. 1478–1487.

194. Molecular Features of the Mesenchymal and Osteoblastic Cells in Multiple Myeloma / N. T. Iannozzi, V. Marchica, D. Toscani, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 15448.

195. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome / B. A. Knisbacher, Z. Lin, C. K. Hahn, [et al.] // *Nature genetics*. – 2022. – Vol. 54. – № 11. – P. 1664–1674.

196. Mollstedt, J. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future / J. Mollstedt, L. Mansouri, R. Rosenquist // *Frontiers in oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1146486.
197. Moreno, C. Autoimmune cytopenia and CLL ride together / C. Moreno // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 25. – P. 3464–3465.
198. Morrison, N. A. Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP1) Accumulation in Human Osteoclast Precursor Cultures / N. A. Morrison, M. R. Forwood // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – № 6. – P. 789.
199. Multifarious roles of metal elements in bone mineralization / D. Tianming, N. Xufeng, C. Peng, [et al.] // *Applied Materials Today*. – 2023. – Vol. 32. – P. 101810.
200. Multiple Mechanisms of NOTCH1 Activation in Chronic Lymphocytic Leukemia: NOTCH1 Mutations and Beyond / F. Pozzo, T. Bittolo, E. Tissino, [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 2997.
201. The Role of Pro-Inflammatory Mediator Interleukin-32 in Osteoclast Differentiation / T. Nazir, N. Taha, A. Islam, [et al.] // *Turkish journal of pharmaceutical sciences*. – 2023. – Vol. 20. – № 2. – P. 121–125.
202. Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia During Symptomatic COVID-19: Two Cases / E. Papp, S. Tasnády, K. Tisza, [et al.] // *EJIFCC / IFFC*. – 2022. – Vol. 33. – № 2. – P. 187–193.
203. NF- κ B and the CLL microenvironment / A. O'Donnell, C. Pepper, S. Mitchell, [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1169397.
204. NF- κ B mediated regulation of tumor cell proliferation in hypoxic microenvironment / S. Rastogi, S. Aldosary, A. S. Saeedan, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1108915.
205. NF- κ B signaling in inflammation and cancer / T. Zhang, C. Ma, Z. Zhang, [et al.] // *MedComm*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 618–653.
206. NF- κ B-p62-NRF2 survival signaling is associated with high ROR1 expression in chronic lymphocytic leukemia / E. Sanchez-Lopez, E. M. Ghia, L. Antonucci, [et al.] // *Cell death and differentiation*. – 2020. – Vol. 27. – № 7. – P. 2206–2216.

207. Nrf2 activation in osteoblasts suppresses osteoclastogenesis via inhibiting IL-6 expression / T. Narimiya, H. Kanzaki, Y. Yamaguchi, [et al.] // *Bone reports*. – 2019. – Vol. 11. – P. 100228.

208. NRF2 function in osteocytes is required for bone homeostasis and drives osteocytic gene expression / C. Sánchez-de-Diego, L. Pedrazza, C. Pimenta-Lopes, [et al.] // *Redox biology*. – 2021. – Vol. 40. – P. 101845.

209. NRF2 Is an Upstream Regulator of MYC-Mediated Osteoclastogenesis and Pathological Bone Erosion / P. S. U. Park, S. H. Mun, S. L. Zeng, [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2133.

210. Nutritional Sources and Anticancer Potential of Phenethyl Isothiocyanate: Molecular Mechanisms and Therapeutic Insights / S. M Ezzat, R. M Merghany, P. M Abdel Baki, [et al.] // *Molecular nutrition & food research*. – 2024. – Vol. 68. – № 8. – P. e2400063.

211. Occupational exposure to glyphosate and risk of lymphoma: results of an Italian multicenter case-control study / F. Meloni, G. Satta, M. Padoan, [et al.] // *Environmental health*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 49.

212. Occupational Exposure to Pesticides and Chronic Lymphocytic Leukaemia in the MCC-Spain Study / Y. Benavente, L. Costas, M. M. Rodríguez-Suarez, [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17. – № 14. – P. 5174.

213. Old and New Facts and Speculations on the Role of the B Cell Receptor in the Origin of Chronic Lymphocytic Leukemia / D. Bagnara, A. N. Mazzarello, F. Ghiotto, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 14249.

214. Olszewski, A. J. Increased risk of axial fractures in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia: a population-based analysis / A. J. Olszewski, R. Gutman, C. B. Eaton // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101. – № 12. – P. e488–e491.

215. Origin of Osteoclasts: Osteoclast Precursor Cells / J. Tsai, K. Kaneko, A. J. Suh, [et al.] // *Journal of bone metabolism*. – 2023. – Vol. 30. – № 2. – P. 127–140.

216. Osteocalcin and its forms across the lifespan in adult men / C. Smith, S. Voisin, A. Al Saedi, [et al.] // *Bone*. – 2020. – Vol. 130. – P. 115085.

217. Osteoclast cytomorphometry demonstrates an abnormal population in B cell malignancies but not in multiple myeloma / D. Chappard, J. F. Rossi, R. Bataille, [et al.] // *Calcified tissue international*. – 1991. – Vol. 48. – № 1. – P. 13–17.

218. Osteopontin — The stirring multifunctional regulatory factor in multisystem aging / Y. Du, L. Mao, Z. Wang, [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1014853.

219. Osteoporosis: Mechanism, Molecular Target and Current Status on Drug Development / H. Li, Z. Xiao, L. D. Quarles, [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 28. – № 8. – P. 1489–1507.

220. Oxidation Impacts the Intracellular Signaling Machinery in Hematological Disorders / E. Tibaldi, E. Federti, A. Matte, [et al.] // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 353.

221. Oxidative Stress and Inflammation in Osteoporosis: Molecular Mechanisms Involved and the Relationship with microRNAs / T. Iantomasi, C. Romagnoli, G. Palmi, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3772.

222. Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Osteoporosis: Novel Preventive and Therapeutic Approaches / G. Marcucci, V. Domazetovic, C. Nediani, [et al.] // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 373.

223. Oxidative stress as candidate therapeutic target to overcome microenvironmental protection of CLL / D. Y. Yosifov, I. Idler, N. Bhattacharya, [et al.] // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34. – № 1. – P. 115–127.

224. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia: still a matter of debate / G. D'Arena, E. Seneca, I. Migliaccio, [et al.] // *Leukemia & lymphoma*. – 2019. – Vol. 60. – № 4. – P. 867–875.

225. Oxidative stress in CLL patients leads to activation of Th9 cells: An experimental and comprehensive survey / S. A. Sabry, F. F. El-Senduny,

N. K. Abousamra, [et al.] // Immunological medicine. – 2020. – Vol. 43. – № 1. – P. 36–46.

226. Oxidative stress: A common pathological state in a high-risk population for osteoporosis / C. Zhang, H. Li, J. Li, [et al.] // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 163. – P. 114834.

227. Oxidative-Stress-Related Genes in Osteoporosis: A Systematic Review / G. León-Reyes, A. D. Argoty-Pantoja, A. Becerra-Cervera, [et al.] // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 915.

228. Padmavathi, G. MicroRNA mediated regulation of the major redox homeostasis switch, Nrf2, and its impact on oxidative stress-induced ischemic/reperfusion injury / G. Padmavathi, K. M. Ramkumar // Archives of biochemistry and biophysics. – 2021. – Vol. 698. – P. 108725.

229. Panieri, E. NRF2 and Mitochondrial Function in Cancer and Cancer Stem Cells / E. Panieri, S. A. Pinho, G. J. M. Afonso // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 15. – P. 2401.

230. Pasqualucci, L. NF- κ B Mutations in Germinal Center B-Cell Lymphomas: Relation to NF- κ B Function in Normal B Cells / L. Pasqualucci, U. Klein // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – № 10. – P. 2450.

231. Pathobiology and Therapeutic Relevance of GSK-3 in Chronic Hematological Malignancies / A. M. Martelli, F. Paganelli, C. Evangelisti, [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1812.

232. Pathological fractures in a patient with chronic lymphatic leucaemia without disease progression / J. C. Langenberg, W. M. Bosman, J. van den Bremer, [et al.] // BMJ case reports. – 2015. – Vol. 2015. – P. bcr2014208118.

233. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia / B. Alankus, V. Ecker, N. Vahl, [et al.] // The Journal of experimental medicine. – 2021. – Vol. 218. – № 2. – P. e20200517.

234. Perspectives on the Application of Cytogenomic Approaches in Chronic Lymphocytic Leukaemia / W. N. Wan Mohamad Zamri, N. Mohd Yunus, A. A. Abdul Aziz, [et al.] // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – P. 964.

235. Petty, L. ODP090 Fragility Fractures and Osteoporosis Screening in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / L. Petty, D. Stephens // *Journal of the Endocrine Society*. – 2022. – Vol. 6. – № 1. – P. A162–A163.

236. Petty, L. Risk Factors for Fragility Fractures in Chronic Lymphocytic Leukemia / L. Petty, D. Stephens, A. Sharma // *Curēus*. – 2024. – Vol. 16. – № 2. – P. e54774.

237. Physicochemical aspects of the tumour microenvironment as drivers of vasculogenic mimicry / E. Andreucci, S. Peppicelli, J. Ruzzolini, [et al.] // *Cancer metastasis reviews*. – 2022. – Vol. 41. – № 4. – P. 935–951.

238. Potential New Therapies «ROS-Based» in CLL: An Innovative Paradigm in the Induction of Tumor Cell Apoptosis / R. Sciacotta, S. Gangemi, G. Penna, [et al.] // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 475.

239. Potential Role of Natural Antioxidant Products in Oncological Diseases / P. Marino, G. Pepe, M. G. Basilicata, [et al.] *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 704.

240. Preclinical investigations of the efficacy of the glutaminase inhibitor CB-839 alone and in combinations in chronic lymphocytic leukemia / N. Timofeeva, M. L. Ayres, N. Baran, [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1161254.

241. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) / D. M. Brander, K. C. Oeffinger, M. A. Greiner, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 15. – Suppl. – P. e24050.

242. Priddy, C. The role of the Nrf2/Keap1 signaling cascade in mechanobiology and bone health / C. Priddy, J. Li // *Bone reports*. – 2021. – Vol. 15. – P. 101149.

243. Promoter DNA Methylation Frequency and Clinicopathological Role of miR-129-2 Gene in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / M. Hashemi, M. Mohammadipour, S. Rostami, [et al.] // *Oman medical journal*. – 2020. – Vol. 35. – № 4. – P. e151.

244. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia / M. A. Pagano, F. Frezzato, A. Visentin, [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – P. 4881.

245. Putowski, M. Perspectives on Precision Medicine in Chronic Lymphocytic Leukemia: Targeting Recurrent Mutations — NOTCH1, SF3B1, MYD88, BIRC3 / M. Putowski, K. Giannopoulos // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 16. – P. 3735.

246. Rampon, C. Hydrogen Peroxide Signaling in Physiology and Pathology / C. Rampon, S. Vriza // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 661.

247. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond / T. Ono, M. Hayashi, F. Sasaki, [et al.] // *Inflammation and regeneration*. – 2020. – Vol. 40. – P. 2.

248. Reactive Oxygen Species and NRF2 Signaling, Friends or Foes in Cancer? / R. Wang, L. Liang, M. Matsumoto, [et al.] // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 353.

249. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution / Y. Hong, A. Boiti, D. Vallone, [et al.] // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13. – № 3. – P. 312.

250. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging / K. Jomova, R. Raptova, S. Y. Alomar, [et al.] // *Archives of toxicology*. – 2023. – Vol. 97. – № 10. – P. 2499–2574.

251. Recent Advances in the Molecular Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia: How to Define Prognosis and Guide Treatment / A. Arcari, L. Morello, E. Borotti, [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16. – № 20. – P. 3483.

252. Regulating the Expression of HIF-1 α or lncRNA: Potential Directions for Cancer Therapy / M. Zhang, Y. Zhang, Y. Ding, [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 18. – P. 2811.

253. Regulation of Nrf2 by phosphorylation: Consequences for biological function and therapeutic implications / T. Liu, Y.-F. Lv, J.-L. Zhao, [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2021. – Vol. 168. – P. 129–141.

254. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies / K. Maharaj, A. Uriepero, E. Sahakian, [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 943354.

255. Remineralization of lytic bone disease in a patient with small lymphocytic lymphoma using ibrutinib / D. L. Tucker, L. Mihailescu, R. Riordan, [et al.] // *British journal of haematology*. – 2017. – Vol. 178. – № 1. – P. 153–155.

256. Role of Biomolecules in Osteoclasts and Their Therapeutic Potential for Osteoporosis / X. Zhao, S. Patil, F. Xu, [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 747.

257. Role of cytogenetic abnormalities detected by fluorescence in situ hybridization as a prognostic marker: Pathogenesis & clinical course in patients with B-chronic lymphocytic leukaemia / D. Shetty, H. Jain, Y. Rohil, [et al.] // *The Indian journal of medical research*. – 2021. – Vol. 153. – № 4. – P. 475–483.

258. Role of microRNAs in Chronic Lymphocytic Leukemia Pathogenesis / E. Javandoost, E. Firoozi-Majd, H. Rostamian, [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2020. – Vol. 27. – № 2. – P. 282–297.

259. Romo-González, M. Reactive Oxygen Species and Metabolism in Leukemia: A Dangerous Liaison / M. Romo-González, C. Ijurko, Á. Hernández-Hernández // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 889875.

260. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways / A. J. P. O. De Almeida, J. C. P. L. de Oliveira, L. V. da Silva Pontes, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1225578.

261. ROS-lowering doses of vitamins C and A accelerate malignant melanoma metastasis / M. Kashif, H. Yao, S. Schmidt, [et al.] // *Redox biology*. – 2023. – Vol. 60. – P. 102619.

262. Ru, J. Y. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases / J. Y. Ru, Y. F. Wang // *Cell death & disease*. – 2020. – Vol. 11. – № 10. – P. 846.

263. Ryter, S. W. Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders / S. W. Ryter // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 555.

264. Satta, T. Enhancing venetoclax activity in hematological malignancies / T. Satta, S. Grant // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2020. – Vol. 29. – № 7. – P. 697–708.

265. Seiffert, M. HIF-1 α : a potential treatment target in chronic lymphocytic leukemia / M. Seiffert // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105. – № 4. – P. 856–858.

266. Sexual dimorphisms in serum calcium and phosphate concentrations in the Rotterdam Study / A. Bosman, W. N. H. Koek, N. Campos-Obando, [et al.] // *Scientific reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 8310.

267. Seymour, J. F. Osteolytic bone lesions in non-transformed chronic lymphocytic leukemia are not as rare as suggested / J. F. Seymour // *Leukemia & lymphoma*. – 2012. – Vol. 53. – № 5. – P. 1011.

268. Shilovsky, G. A. Regulation of Cell Proliferation and Nrf2-Mediated Antioxidant Defense: Conservation of Keap1 Cysteines and Nrf2 Binding Site in the Context of the Evolution of KLHL Family / G. A. Shilovsky, D. V. Dibrova // *Life*. – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 1045.

269. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // *CA : a cancer journal for clinicians*. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12–49.

270. Sies, H. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents / H. Sies, D. P. Jones // *Nature reviews. Molecular cell biology*. – 2020. – Vol. 21. – № 7. – P. 363–383.

271. SIRT3 overexpression and epigenetic silencing of catalase regulate ROS accumulation in CLL cells activating AXL signaling axis / G. P. Maiti, S. Sinha, H. Mahmud, [et al.] // *Blood cancer journal*. – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 93.

272. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update / E. E. Nagy, C. Nagy-Finna, H. Popoviciu, [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2020. – Vol. 15. – P. 501–518.

273. Stem cell factor is implicated in microenvironmental interactions and cellular dynamics of chronic lymphocytic leukemia / G. I. Gavriilidis, S. Ntoufa, N. Papakonstantinou, [et al.] // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106. – № 3. – P. 692–700.

274. Stergiou, I. E. Autophagy and Metabolism in Normal and Malignant Hematopoiesis / I. E. Stergiou, E. K. Kapsogeorgou // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 16. – P. 8540.

275. Stevenson, F. K. Exploring the pathways to chronic lymphocytic leukemia / F. K. Stevenson, F. Forconi, T. J. Kipps // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – № 10. – P. 827–835.

276. Structure-Based Discovery of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL)-Induced Osteoclastogenesis Inhibitors / V. Rinotas, F. Liepouri, M. D. Ouzouni, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – P. 11290.

277. Symptomatic Hypercalcemia in a Patient with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia — A Case Report and Review of the Literature / E. Koutroumpakis, M. Lobe, L. McCarthy, [et al.] // *In vivo*. – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 691–694.

278. Synergistic Interactions between the Hypomethylating Agent Thio-Deoxycytidine and Venetoclax in Myelodysplastic Syndrome Cells / X. Hu, L. Li, J. Nkwocha, [et al.] // *Hematology reports*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 91–100.

279. Szanto, I. NADPH Oxidase 4 (NOX4) in Cancer: Linking Redox Signals to Oncogenic Metabolic Adaptation / I. Szanto // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 5. – P. 2702.

280. Takegahara, N. RANKL biology / N. Takegahara, H. Kim, Y. Choi // *Bone*. – 2022. – Vol. 159. – P. 116353.

281. Tanaka, S. Sclerostin: from bench to bedside / S. Tanaka, T. Matsumoto // *Journal of bone and mineral metabolism*. – 2021. – Vol. 39. – № 3. – P. 332–340.

282. Targeted activation of androgen receptor signaling in the periosteum improves bone fracture repair / K. C. Lan, K. T. Wei, P. W. Lin, [et al.] // *Cell death & disease*. – 2022. – Vol. 13. – № 2. – P. 123.

283. Targeting HIF-1 α Regulatory Pathways as a Strategy to Hamper Tumor-Microenvironment Interactions in CLL / C. Vitale, V. Griggio, C. Riganti, [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 2883.

284. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy / H. Wang, M. Guo, H. Wei, [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 92.

285. Targeting strategies for bone diseases: signaling pathways and clinical studies / H. Xu, W. Wang, X. Liu, [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 202.

286. Targeting the p53 Pathway in CLL: State of the Art and Future Perspectives / M. Kwok, A. Agathangelou, N. Davies, [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 18. P. 4681.

287. The Association between Herpes Zoster and Increased Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Matched Control Study / J. H. Sim, H. S. Cho, Y. D. Kim, [et al.] // *Current oncology*. – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 2720–2730.

288. The Calcitriol/Vitamin D Receptor System Regulates Key Immune Signaling Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia / M. Gerousi, F. Psomopoulos, K. Kotta, [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 2. – P. 285.

289. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: a tool for clinical care and research / E. C. Rotbain, M. J. Gordon, N. Vainer, [et al.] // *Blood advances*. – 2022. – Vol. 6. – № 8. – P. 2701–2706.

290. The Contribution of the Nrf2/ARE System to Mechanotransduction in Musculoskeletal and Periodontal Tissues / A. Fragoulis, M. Tohidnezhad, Y. Kubo, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 9. – P. 7722.

291. The Dual Role of ROS in Hematological Malignancies: Stem Cell Protection and Cancer Cell Metastasis / A. Samimi, M. J. Khodayar, H. Alidadi, [et al.] // *Stem cell reviews and reports*. – 2020. – Vol. 16. – № 2. – P. 262–275.

292. The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: a review / J. Xu, L. Yu, F. Liu, [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1222129.

293. The Effect of Inflammation on Bone / S. Epsley, S. Tadros, A. Farid, [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 511799.

294. The Effect of MMP-2 Inhibitor 1 on Osteogenesis and Angiogenesis During Bone Regeneration / L. Jiang, K. Sheng, C. Wang, [et al.] // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2021. – Vol. 8. – P. 596783.

295. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / M. A. Mansournia, V. Ostadmohammadi, A. Doosti-Irani, [et al.] // *Hormone and metabolic research*. – 2018. – Vol. 50. – № 6. – P. 429–440.

296. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis / C. J. Rosen, K. R. Feingold, B. Anawalt, [et al.] // *National Library of Medicine* : сайт. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/> (дата обращения: 13.03.2025).

297. The epidemiology of osteoporosis / M. A. Clynes, N. C. Harvey, E. M. Curtis, [et al.] // *British medical bulletin*. – 2020. – Vol. 133. – № 1. – P. 105–117.

298. The immunomodulatory effect of IL-4 accelerates bone substitute material-mediated osteogenesis in aged rats via NLRP3 inflammasome inhibition / D. Li, X. Li, J. Zhang, [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1121549.

299. The Metabolic Features of Osteoblasts: Implications for Multiple Myeloma (MM) Bone Disease / O. Lungu, D. Toscani, J. Burroughs-Garcia, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 5. – P. 4893.

300. The number of signaling pathways altered by driver mutations in chronic lymphocytic leukemia impacts disease outcome / C. Brieghel, C. da Cunha-Bang, C. W. Yde, [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 1507–1515.

301. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone / F. G. F. Tresguerres, J. Torres, J. López-Quiles, [et al.] // *Annals of anatomy*. – 2020. – Vol. 227. – P. 151422.

302. The prognostic and therapeutic potential of HO-1 in leukemia and MDS / M. Sadeghi, M. Fathi, J. Gholizadeh Navashenaq, [et al.] // *Cell communication and signaling*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 57.

303. The relationship between oxidative stress and cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukemia / T. Zhevak, T. Shelekhova, N. Chesnokova, [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. – 2020. – Vol. 116. – P. 104524.

304. The Role and Mechanism of MicroRNA 21 in Osteogenesis: An Update / R. Subramaniam, U. Vijakumaran, L. Shanmuganatha, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – P. 11330.

305. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy / S. Qian, Z. Wei, W. Yang, [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 985363.

306. The Role of Changes in the Redox Status in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia / M. V. Osikov, E. A. Korobkin, A. A. Fedosov, [et al.] // *Doklady. Biochemistry and biophysics*. – 2024. – Vol. 519. – № 1. – P. 564–570.

307. The role of FOXO1-mediated autophagy in the regulation of bone formation / Y. Jiang, W. Luo, F. Zhou, [et al.] // *Cell cycle*. – 2023. – Vol. 22. – № 7. – P. 829–840.

308. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms / Y. Wang, L. Jiao, C. Qiang, [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2024. – Vol. 171. – P. 116116.

309. The role of N-acetylcysteine in osteogenic microenvironment for bone tissue engineering / H. Zheng, J. Liu, L. Sun, [et al.] // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1435125.

310. The Role of NRF2 in Bone Metabolism — Friend or Foe? / J. Han, K. Yang, J. An, [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 813057.

311. The role of Nrf2 in periodontal disease by regulating lipid peroxidation, inflammation and apoptosis / F. Ma, S. Luo, C. Lu, [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 963451.

312. The Roles of FoxO Transcription Factors in Regulation of Bone Cells Function / X. Ma, P. Su, C. Yin, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 692.

313. The roles of osteoprotegerin in cancer, far beyond a bone player / Y. Wang, Y. Liu, Z. Huang, [et al.] // *Cell death discovery*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 252.

314. The rs1001179 SNP and CpG methylation regulate catalase expression in chronic lymphocytic leukemia / M. Galasso, E. Dalla Pozza, R. Chignola, [et al.] // Cellular and molecular life sciences. – 2022. – Vol. 79. – № 10. – P. 521.

315. The synergistic effects of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitor combination on oxidative stress markers, matrix metalloproteinases and oxidative DNA damage: A randomized controlled experimental study / R. Aslan, K. Taken, A. Erbin, [et al.] // Revista internacional de andrología. – 2022. – Vol. 20. – № 2. – P. 73–79.

316. The Tumor Microenvironment-Dependent Transcription Factors AHR and HIF-1 α Are Dispensable for Leukemogenesis in the E μ -TCL1 Mouse Model of Chronic Lymphocytic Leukemia / S. Gonder, A. Largeot, E. Gargiulo, [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – № 18. – P. 4518.

317. Therapeutic Options for Patients with TP53 Deficient Chronic Lymphocytic Leukemia: Narrative Review / P. Stefaniuk, J. Onyszczuk, A. Szymczyk, [et al.] // Cancer management and research. – 2021. – Vol. 13. – P. 1459–1476.

318. Three Classes of Antioxidant Defense Systems and the Development of Postmenopausal Osteoporosis / K. Yang, F. Cao, Y. Xue, [et al.] // Frontiers in physiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 840293.

319. TLR9 expression in chronic lymphocytic leukemia identifies a promigratory subpopulation and novel therapeutic target / E. Kennedy, E. Coulter, E. Halliwell, [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137. – № 22. – P. 3064–3078.

320. Tocotrienol as a Protecting Agent against Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Mini Review of Potential Mechanisms / S. O. Ekeuku, E. S. Mohd Ramli, N. Abdullah Sani, [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 18. – P. 5862.

321. Transcriptional regulation of NDUFA4L2 by NFIB induces sorafenib resistance by decreasing reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma / L. Zhou, L. H. Mao, X. Li, [et al.] // Cancer science. – 2023. – Vol. 114. – № 3. – P. 793–805.

322. Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study / Y. Ou, Y. Long, I. Ji, [et al.] // Frontiers in oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 840616.

323. Tuy, K. Reactive oxygen species produced by altered tumor metabolism impacts cancer stem cell maintenance / K. Tuy, L. Rickenbacker, A. B. Hjelmeland // *Redox biology*. – 2021. – Vol. 44. – P. 101953.

324. Ulian, G. Hydroxylapatite and Related Minerals in Bone and Dental Tissues: Structural, Spectroscopic and Mechanical Properties from a Computational Perspective / G. Ulian, D. Moro, G. Valdrè // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 728.

325. Unexpected CD5+ B Cell Lymphocytosis during SARS-CoV-2 Infection: Relevance for the Pathophysiology of Chronic Lymphocytic Leukemia / A. N. Mazzarello, B. Korovesi, D. Guardo, [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 998.

326. Unexpected chronic lymphocytic leukemia B cell activation by bisphosphonates / A. N. Mazzarello, E. Gugiatti, V. Cossu, [et al.] // *Cancer immunology, immunotherapy*. – 2024. – Vol. 73. – № 2. – P. 27.

327. Unraveling the Bone Tissue Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia / P. Giannoni, C. Marini, G. Cutrona, [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 20. – P. 5058.

328. Valderrábano, R. J. Bone and blood interactions in human health and disease / R. J. Valderrábano, J. Y. Wu // *Bone*. – 2019. – Vol. 119. – P. 65–70.

329. Validation and functional characterization of GWAS-identified variants for chronic lymphocytic leukemia: a CRuCIAL study / P. García-Martín, A. M. Díez, J. M. S. Maldonado, [et al.] // *Blood cancer journal*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 79.

330. Van Driel, M. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts / M. van Driel, J. P. T. M. van Leeuwen // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 480.

331. Vanura, K. Sex as decisive variable in lymphoid neoplasms — an update / K. Vanura // *ESMO open*. – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. 100001.

332. Venetoclax enhances T cell-mediated antileukemic activity by increasing ROS production / J. B. Lee, D. H. Khan, R. Hurren, [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – № 3. – P. 234–245.

333. Vervloet, M. G. Shedding Light on the Complex Regulation of FGF23 / M. G. Vervloet // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 401.

334. Vitamin A, D, E, and K as Matrix Metalloproteinase-2/9 Regulators That Affect Expression and Enzymatic Activity / H. V. T. Vo, Y. T. Nguyen, N. Kim, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 23. – P. 17038.

335. Vitamin D and Endothelial Function / D. H. Kim, C. A. Meza, H. Clarke, [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 575.

336. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging / H. K. Bhattarai, S. Shrestha, K. Rokka, [et al.] // *Journal of osteoporosis*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9324505.

337. Vlachonikola, E. T Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Two-Edged Sword / E. Vlachonikola, K. Stamatopoulos, A. Chatzidimitriou // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 612244.

338. Wawrzyniak, A. Structural and Metabolic Changes in Bone / A. Wawrzyniak, K. Balawender // *Animals*. – 2022. – Vol. 12. – № 15. – P. 1946

339. Weivoda, M. M. Macrophages and Bone Remodeling / M. M. Weivoda, E. W. Bradley // *Journal of bone and mineral research*. – 2023. – Vol. 38. – № 3. – P. 359–369.

340. Whole-body oxidative stress reduction during testosterone therapy in aging men: A randomized placebo-controlled trial / L. L. Christensen, H. E. Poulsen, M. S. Andersen, [et al.] // *Andrology*. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. 115–122.

341. Wimalawansa, S. J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging / S. J. Wimalawansa // *Biology*. – 2019. – Vol. 8. – № 2. – P. 30.

342. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders / R. Vlashi, X. Zhang, M. Wu, [et al.] // *Genes & diseases*. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 1291–1317.

343. Wong, S. K. Quercetin as an Agent for Protecting the Bone: A Review of the Current Evidence / S. K. Wong, K. Y. Chin, S. Ima-Nirwana // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 17. – P. 6448.

344. Wright, G. W. Bilateral fracture of the mandible in chronic lymphocytic leukaemia. Case report / G. W. Wright, D. Wiesenfeld, J. F. Seymour // Australian dental journal. – 1997. – Vol. 42. – № 1. – P. 20–24.

345. Yang, N. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration / N. Yang, Y. Liu // International journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 18. – № 16. – P. 3697–3707.

346. Yao, Z. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation / Z. Yao, S. J. Getting, I. C. Locke // Cells. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 132.

347. Yasuda, K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases / K. Yasuda, Y. Takeuchi, K. Hirota // Seminars in immunopathology. – 2019. – Vol. 41. – № 3. – P. 283–297.

348. Yudoh, K. Bone Development and Regeneration 2.0 / K. Yudoh, Y. Sugishita, Y. Suzuki-Takahashi // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 10. – P. 8761.

349. Zheng, S. Protective effect of Polygonatum sibiricum Polysaccharide on D-galactose-induced aging rats model / S. Zheng // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 2246.

350. Zhu, M. The role of the Wnt signalling pathway in the energy metabolism of bone remodeling / M. Zhu, Z. Fan // Cell proliferation. – 2022. – Vol. 55. – № 11. – P. e13309.

351. β -Cryptoxanthin Maintains Mitochondrial Function by Promoting NRF2 Nuclear Translocation to Inhibit Oxidative Stress-Induced Senescence in HK-2 Cells / Y. Zhang, H. Mao, Y. Li, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3851.